

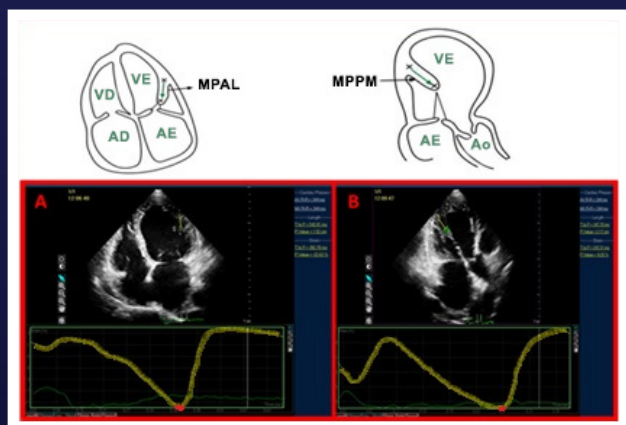


Figura 1 – A) Medição free strain do MPA do corte apical quatro-câmaras num paciente com IMF. B) Medição free strain do MPP da vista apical do eixo longo do mesmo paciente. Página 341

Artigos Originais

Uso do Escore SAME-TT₂R₂ em Ambulatório de Anticoagulação para Predição de Tempo na Faixa Terapêutica e de Eventos Adversos

Comparação de Duas Estratégias de Controle de Pressão Venosa Central na Prevenção de Fibrilação Atrial em Pós-Operatório de Revascularização do Miocárdio

Um Modelo Multivariado para Predição de Doença Coronariana Obstrutiva em Pacientes com Dor Torácica Aguda: Desenvolvimento e Validação

Efeitos do Exercício Acumulado e Contínuo sobre a Função Endotelial em Aorta de Ratos

Cinética Hipotensiva durante 50 Sessões de Treinamento de Força e Aeróbico em Hipertensos: Ensaio Clínico Randomizado

Níveis de MCP-1 estão Associados com Remodelamento Cardíaco mas não com Hipertensão Resistente

Free Strains de Músculos Papilares em Pacientes com Insuficiência Mitral Funcional e Degenerativa Grave

Escore de Qualidade de Vida como Preditor de Mortalidade em Cães com Doença Degenerativa da Valva Mitral

Comunicação Breve

Mutação em Hetrozigose Composta no Gene da Proteína C Ligante de Miosina e sua Expressão Fenotípica na Cardiomiopatia Hipertrofica

Artigo de Revisão

Associação entre Apneia Obstrutiva do Sono e Infarto do Miocárdio: Uma Revisão Sistemática

Ponto de Vista

Desafios para a Implantação do Primeiro Programa de Rastreamento da Cardiopatia Reumática em Larga Escala no Brasil: A Experiência do Estudo PROVAR

Correlação Clínico-radiográfica

Caso 3/2017 – Origem Alta da Artéria Coronária Direita na Junção Sinotubular, em Jovem de 14 Anos, em Diversidade Diagnóstica de Imagens

Relato de Caso

Síndrome de Heyde e Implante de Válvula Aórtica por Cateter

Imagem

Pseudoaneurisma Gigante da Via de Saída do Ventrículo Esquerdo após Procedimento de Ross

Carta ao Editor

A Ponta do Iceberg: Placa Coronária Não-Calcificada e o Tecido Adiposo Epicárdico

Força e proteção na raiz do tratamento

Naprix A®
ramipril + besilato de anlodipino

Uma vida com **qualidade** começa por um coração bem protegido. A fórmula de Naprix A® oferece mais potência na **proteção** contra a hipertensão, reduzindo riscos e elevando o bem-estar e a confiança.⁽¹⁻⁵⁾

Dose diária
única⁽¹⁾



Proteção
CV^(2,3)



Proteção
renal^(4,5)



Pacientes com
comorbidades⁽¹⁻⁵⁾



NAPRIX A® - ramipril + besilato de anlodipino - 2,5 mg + 5 mg ou 5 mg + 5 mg ou 10 mg + 5 mg ou 10 mg + 10 mg com 30 cápsulas. USO ADULTO. USO ORAL.

Indicações: tratamento da hipertensão. **Contra-indicações:** hipersensibilidade ao ramipril ou ao anlodipino; aos inibidores da ECA; aos diidropiridínicos. Antecedente de angioedema induzido por inibidores da ECA; angioedema hereditário ou idiopático. Gravidez e amamentação. Estenose hemodinamicamente significativa de artéria renal (uni ou bilateral); hipertensão arterial significativa ou hemodinamicamente instável. Insuficiência renal grave; sob diálise com membranas de alto fluxo ou aférese com sulfato de dextrano e lipoproteínas de baixa densidade. **Precauções e Advertências:** reações adversas podem ocorrer durante o uso de inibidores da ECA. Podem ocorrer reações anafilatóides em pacientes que estejam em tratamento de dessensibilização com Venoma hymenoptera ou que utilizam diálise com membranas de alto fluxo e recebem concomitantemente inibidores da ECA. Insuficiência cardíaca congestiva: deve ser administrado com cautela e o paciente monitorado nos primeiros dias do tratamento. Angioedema de face, extremidades, língua, glote e laringe foram relatados. Angioedema associado à edema de laringe pode ser fatal. Se ocorrer estridor de laringe ou edema de face, língua ou glote, suspender imediatamente o uso. Pode ocorrer IM em pacientes que utilizam antiarrítmicos dos canais de cálcio. Hipotensão arterial pode ocorrer, especialmente em pacientes desidratados, com dieta hipossódica, em programa de diálise ou com baixo nível sanguíneo de sódio. Pacientes que usam diuréticos devem suspender-lo 24 a 48 horas antes do início da terapia com o inibidor da ECA e somente voltar a utilizá-lo 24 a 48 horas após o início deste. Na impossibilidade de suspensão do diurético, iniciar o tratamento com dose bem baixa, na hora de deltar, e aumentar a dose lentamente. Pacientes submetidos à cirurgia/anestesia podem sofrer hipotensão excessiva, corrigível pela reposição de líquido. Hipotensão arterial induzida pelo anlodipino é mais rara. Insuficiência cardíaca: esses pacientes devem ser cuidadosamente monitorados por causa do risco de hipotensão arterial e indução ou agravamento de insuficiência renal. Na ocorrência de hipotensão arterial, manter o paciente na posição supina e administrar infusão venosa de soro fisiológico, se necessário. O tratamento pode ser continuado normalmente após o controle da crise de hipotensão arterial. Diidropiridínicos devem ser utilizados com cuidado em pacientes com insuficiência cardíaca. Indução ou agravamento de angina do peito pode ocorrer durante a introdução ou o aumento da dose do anlodipino. Estenose aórtica severa: esses pacientes podem sofrer hipotensão arterial grave induzida pelo uso de vasodilatadores como o anlodipino. Neutropenia e agranulocitose: pode ocorrer agranulocitose ou depleção da medula óssea. Pacientes com insuficiência renal, no entanto, especialmente na presença de doença vascular colágeno-induzido têm o risco aumentado significativamente. Morbimortalidade fetal/neonatal: inibidores da ECA podem causar graves complicações ou morte fetal quando administrados em mulheres grávidas. Na suspeita ou confirmação de gravidez, o tratamento deve ser suspenso. Insuficiência hepática: o uso de inibidores da ECA foi associado à síndrome que começa com icterícia coléstatia e pode levar à necrose hepática fulminante. Na ocorrência de icterícia ou elevação das enzimas hepáticas, o tratamento precisa ser suspenso. Hipercalcemia: pode ocorrer elevação dos níveis séricos de potássio, especialmente em portadores de diabetes, quando se utiliza suplementação de potássio ou diuréticos poupadores de potássio, na insuficiência renal. Agravamento de função renal: pode ocorrer, especialmente, nos portadores de formas mais graves de insuficiência renal preexistente ou em pacientes com estenose de artéria renal. Pode ocorrer tosse. Risco de uso por via de administração não recomendada: por segurança e para eficácia deste medicamento, a administração deve ser feita apenas por via oral. **Atenção: este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes. Gravidez e lactação:** ramipril - Categoria de risco na gravidez: D; besilato de anlodipino - Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez. **Interações com medicamentos, alimentos e álcool:** diuréticos: podem causar hipotensão arterial e até choque. Suplementação de potássio e diuréticos poupadores de potássio: pode aumentar o risco de hipercalcemia. Diuréticos de alça e tiazídicos: os inibidores da ECA minimizam a hipotensão induzida por esses diuréticos. lítio: pode ocorrer aumento dos níveis séricos de lítio no sangue. **Betabloqueadores:** podem induzir hipotensão arterial significativa e induzir ou agravar insuficiência cardíaca. **Diidropiridínicos:** podem aumentar a concentração sérica dos betabloqueadores, levando à hipotensão grave durante indução anestésica com fentanila. **Anti-inflamatórios não hormonais:** podem reduzir a eficácia anti-hipertensiva e natriurética dos inibidores da ECA e induzir bradicardia significativa secundária a hipercalcemia. **Anticoagulantes orais:** risco de hemorragia digestiva alta; inibidores da ECA podem ser administrados em associação com anticoagulantes orais, tiazídicos, betabloqueadores, antagonistas de cálcio, cimetidina, diuréticos de alça, digoxina, hidralazina e naproxeno, sem risco aparente de interações adversas significativas. O anlodipino foi administrado em estudos clínicos randomizados associado à tiazídicos, inibidores da ECA, nitratos de liberação programada, nitroglicerina sublingual, digoxina, anti-inflamatórios não hormonais, antibióticos e hipoglicemiantes orais, com bom perfil de segurança. Dados obtidos in vitro indicam que o anlodipino não altera a ligação às proteínas plasmáticas de fármacos como digoxina, fentoina, varfarina e indometacina. **Reações Adversas e alterações de exames laboratoriais:** edema periférico, vermelhidão ou rubor, taquicardia reflexa ou palpitações, angina, rubor, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, descoloração da pele, urticária, pele seca, alopecia, dermatite, fototoxicidade, psoríase, exacerbação da acne, hiperpigmentação. Ginecomastia, hipercalcemia, hiperuricemia, hipoglicemia, hiponatremia. Dor abdominal, hiperplasia gengival induzida, náusea, alteração do paladar, anorexia, constipação, dispênia, disfagia, diarreia, flatulência, vômito, gastrite, pancreatite, aumento do apetite, angioedema intestinal. Agranulocitose, trombocitopenia, leucopenia, púrpura. Elevações transitórias da alanina transferase, aspartato aminotransferase, fosfatase alcalina e bilirrubina sérica, icterícia coléstatia, icterícia, anorexia, colestase, insuficiência hepática aguda. Dor muscular, artralgia, artrose, mialgia. Dor de cabeça, distúrbios do sono, depressão, ansiedade, tremores, reações extrapiramidais com sintomas parkinsonianos, isquemia cerebrouascular, parestesia, atetia, vertigem, insônia, nervosismo, apatia, amnésia, agitação. Visão anormal, dor nos olhos, conjuntivite, diplopia, olhos secos, alterações de acomodação. Ototoxicidade, tinnitus (zumbidos). Nefrite intersticial, polúria, noctúria, enurese, ginecomastia unilateral. Distúrbio sexual. Dispepsia, tosse, erema pulmonar, epistaxe, edema de laringe. **Posologia:** doses diárias de 2,5 mg + 5 mg ou 5 mg + 5 mg ou 10 mg + 5 mg ou 10 mg + 10 mg. Pacientes idosos ou com insuficiência hepática devem ser monitorados cuidadosamente; e a dose inicial deve ser a mais baixa. **Esquema de dose (dose única):** tomar assim que possível. Se estiver próximo ao horário da dose seguinte, a dose esquecida deve ser desprezada e deve-se voltar ao esquema normal. Não devem ser tomadas duas doses ao mesmo tempo. **Reg. MS 1.003.006/Farm. Resp. Ciria Delphino de Andrade CRF-SF nº 25.125. LIBBS FARMACÊUTICA LTDA/CNPJ 01.230.21/0001-75 Rua Alberto Cordeiro Francisco, 88/Entrada 3ª Indústria Brasileira - NAPRIX A-MB01-11/3a via de Atendimento LIBBS. 0800-0135044. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. NAPRIX A® é um medicamento. Durante seu uso, não dirija veículos ou opere máquinas, pois sua agilidade e atenção podem estar prejudicadas. A persistirem os sintomas, o médico deve ser consultado. Documentação Científica e informações adicionais estão à disposição da classe médica, mediante solicitação. 1. NAPRIX A® (ramipril e besilato de anlodipino). São Paulo: Libbs Farmacêutica Ltda. Bula de medicamento. 2. MIRANDA, R.D. et al. An 18-week, prospective, randomized, double-blind, multicenter study of anlodipine/ramipril combination versus anlodipine monotherapy in the treatment of hypertension: the assessment of combination therapy of anlodipine/ramipril (ATAR) study. Clin Ther, v.30, n.9, p.1618-28, 2008. 3. YUSUF, S. et al. Effect of an angiotensin converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med, v.342, n.3, p.145-53, 2000. 4. AGODOA, L. et al. Effect of ramipril vs. anlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. JAMA, v.285, p.2719-28, 2001. 5. RUGGENTI, P. et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. Lancet, p.359-48, 2005.**

CONTRAINDICAÇÃO: HIPERSENSIBILIDADE AO RAMIPRIL, INIBIDORES DA ECA OU A QUALQUER COMPONENTE DA FORMULAÇÃO; **INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA:** HIPERCALÊMIA. **REAÇÃO ADVERSA:** AS REAÇÕES MAIS FREQUENTEMENTE RELATADAS FORAM OBSERVADAS PRINCIPALMENTE NO INÍCIO DO TRATAMENTO; FORAM, EM GERAL, LEVES E DESAPARECERAM DURANTE O TRATAMENTO.

NAPRIX A® É UM MEDICAMENTO. DURANTE SEU USO, NÃO DIRIJA VEÍCULOS OU OPERE MÁQUINAS, POIS SUA AGILIDADE E ATENÇÃO PODERÃO ESTAR PREJUDICADAS. A PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVE SER CONSULTADO. DOCUMENTAÇÃO CIENTÍFICA E INFORMAÇÕES ADICIONAIS ESTÃO À DISPOSIÇÃO DA CLASSE MÉDICA, MEDIANTE SOLICITAÇÃO.

0800-0135044
libbs@libbs.com.br

Libbs
Porque se trata da vida

Lançamento

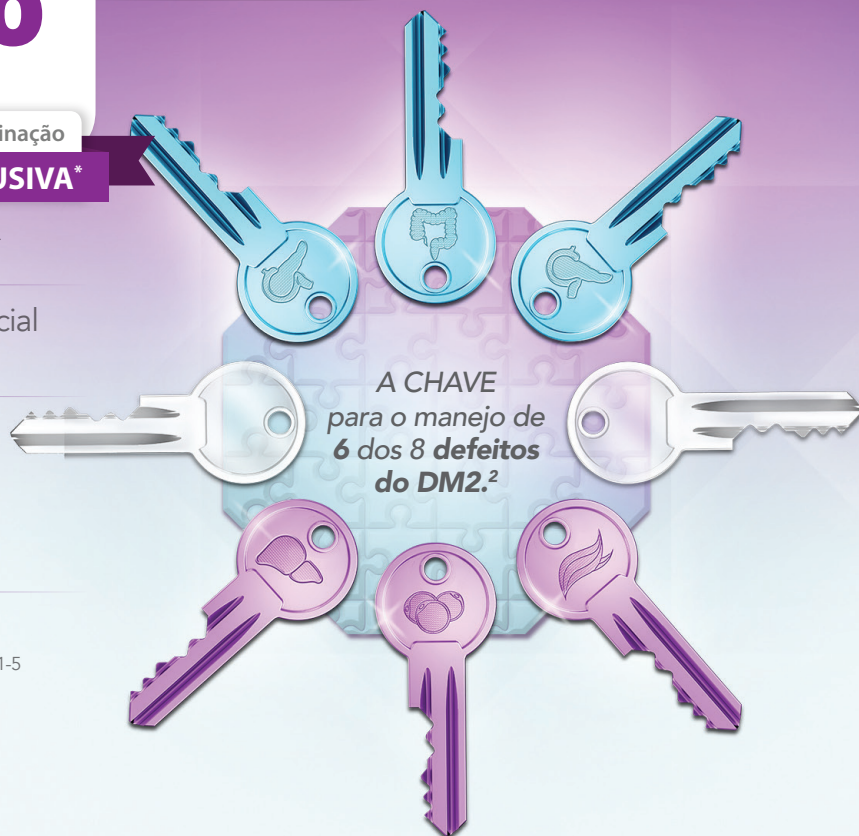
Nesina Pio*

alogliptina+pioglitazona

Combinação
EXCLUSIVA*

Agora em
combinação
com Pioglitazona¹

- * **Redução rápida** e potente da HbA1c^{3**}
- * **Eficácia** em terapia de combinação inicial ou em adição a metformina^{3-5***}
- * **Mecanismo de ação complementar:**
 - Melhora a função das células β^4
 - Melhora a resistência insulínica⁴
 - Retarda o uso da insulina^{5****}
- * **Comodidade posológica:** Sinergia de ação com um único comprimido ao dia¹⁻⁵



Sinergia de ação em
um **ÚNICO** comprimido¹⁻⁵



POSOLOGIA CÔMODA¹
1x ao dia



PREÇO ACESSÍVEL

em todas as farmácias, sem necessidade de cadastro em programas de desconto ou quantidade mínima de compra.⁶

**Caixas com
30 comprimidos¹**

* Única associação de alogliptina e pioglitazona registrada no Brasil: IMS Health. Auditoria Pharmaceutical market Brasil. Dezembro/2016
** Comparado a terapia de Pioglitazona + Metformina após 52 semanas
*** Terapia combinada como 2ª ou 3ª linha de tratamento.
**** Proporcionado pela sua ação de redução nos níveis da HbA1c

Referências bibliográficas: 1. Nesina Pio [bula]. São Paulo. Takeda Pharma Ltda. 2. Triplitt C, et al. Pioglitazone and alogliptin combination therapy in type 2 diabetes: a pathophysiologically sound treatment. *Vac Health Risk Manag.* 2010;6:671-90. 3. Bosi E, et al. Alogliptin as a third oral antidiabetic drug in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on metformin and pioglitazone: a 52-week, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group study. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(12):1088-96. 4. Van realte DH, et al. The effect of alogliptin and pioglitazone combination therapy on various aspects of β -cell function in patients with recent-onset type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(1):565-74. 5. Rosenstock et al. Initial combination therapy with alogliptin and pioglitazone in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33(11):2406-8. 6. Lista de Preço. Revista ABC Farma, 2017.

NESINA PIO, (alogliptina + cloridrato de pioglitazona) - USO ADULTO - via oral. **Apresentações:** comprimidos revestidos 25 mg + 15 mg ou 25 mg + 30 mg (alogliptina + pioglitazona). **Indicações:** para pacientes com 18 anos ou mais com diabetes mellitus tipo 2 como adjuvante à dieta e exercícios para melhorar o controle glicêmico em pacientes inadequadamente controlados com pioglitazona isoladamente, e para os quais a metformina é inapropriada devido a contraindicações ou intolerância; e em combinação com metformina (terapia de combinação tripla). **Contraindicações:** hipersensibilidade a alogliptina ou pioglitazona ou a qualquer um de seus excipientes; em pacientes com insuficiência cardíaca Classes III ou IV de (NYHA). **Advertências e Precauções:** não deve ser utilizado para o tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 1 ou para o tratamento da cetoacidose diabética. Existem relatos pós-comercialização de pancreatite aguda. Se houver suspeita de pancreatite, Nesina Pio deve ser descontinuado. Cautela ao associar Nesina Pio com agentes que sabidamente causam hipoglicemia como insulina e sulfonilureias. Dose menor de insulina ou sulfonilureia pode ser necessária. Pode ocorrer retenção de fluidos e insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Pacientes com ICC devem ser monitorados e o tratamento com Nesina Pio deve ser interrompido no caso de piora dos sintomas; estudos observacionais de longa duração não encontram aumentos significativos do risco de câncer de bexiga em pacientes diabéticos utilizando pioglitazona. No entanto, dados de estudo de curta duração sugerem a possibilidade de um pequeno aumento no risco de câncer de bexiga. Nesina Pio não deve ser iniciada em pacientes com câncer de bexiga; o tratamento com Nesina Pio deve ser iniciado com cautela em pacientes com aumento dos níveis das enzimas hepáticas ou evidência de doença hepática; foi observado aumento de peso relacionado à dose de pioglitazona isoladamente ou em combinação com outros antidiabéticos orais; pioglitazona pode causar reduções nos níveis de hemoglobina e hematócrito. Pacientes com síndrome do ovário policístico podem retomar a ovulação após o tratamento com pioglitazona. As pacientes devem, portanto, estar conscientes do risco de gravidez; Nesina Pio é categorizado como risco C e não deve ser usado durante a gravidez. Nesina Pio não deve ser administrado em mulheres em fase de amamentação. **Interações medicamentosas:** Um inibidor de CYP2C8 (como genfibrozil) pode elevar a ASC de pioglitazona e um indutor de CYP2C8 (como rifampicina) pode reduzir a ASC de pioglitazona. A pioglitazona não afeta a farmacocinética ou farmacodinâmica da digoxina, varfarina, fenciclidina ou metformina, e em coadministração com sulfonilureias não parece afetar a farmacocinética da sulfonilureia. Hipoglicemia pode ocorrer quando pioglitazona é administrada com sulfonilureia ou insulina. **Reações adversas:** edema, aumento de peso corporal, redução dos níveis de hemoglobina e hematócrito, aumento da creatinina quinase (creatinafosfoquinase), insuficiência cardíaca, disfunção hepatocelular, edema macular, fraturas ósseas em mulheres, infecção do trato respiratório superior, sinusite, insônia, distúrbios visuais, câncer de bexiga, cefaleia, dor abdominal, doença de refluxo gastroesofágico, prurido, erupção cutânea. **Posologia e modo de usar:** Um comprimido (25 mg + 15 mg ou 25 mg + 30 mg) uma vez ao dia. Pode ser administrado com ou sem alimentos. Em pacientes com insuficiência renal moderada e grave ajuste de dose é necessário por causa da alogliptina. Este medicamento não deve ser partido ou mastigado. MS -1.0639.0274. **SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. MEDICAMENTO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. NP_1115_0716_VPS.**

CONTRAINDICAÇÃO: insuficiência cardíaca Classes III ou IV de (NYHA). **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** hipoglicemia pode ocorrer quando administrado com sulfonilureia ou insulina.

EM CASO DE DÚVIDAS LIGUE GRATUITAMENTE
SAC: 0800-7710345
www.takedabrasil.com/br

Takeda Pharma Ltda.
Rua do Estilo Barroco, 721 - 04709-011 - São Paulo - SP
Mais informações poderão ser obtidas diretamente com o nosso Departamento
de Assuntos Científicos ou por meio de nossos representantes.
Este material é de uso exclusivo médico.
BR/ALOMNP/1611/0009





Curso Auxiliar Preparatório para o
Título de Especialista em Cardiologia



Disponível
em todas as
plataformas

Inscreva-se já no
curso *online* oficial
preparatório para o **TEC**

Módulo 1

Hipertensão Arterial e Arritmias

Coordenadores: Dr. Marcus Vinícius Bolívar Malachias e Dr. Eduardo Costa Duarte Barbosa (Hipertensão Arterial), Dr. Sérgio Luiz Zimmermann e Dr. Leandro Ioschpe Zimerman (Arritmias)

Módulo 2

Aterosclerose e Doenças Coronarianas

Coordenadoras: Dra. Adriana Bertolami e Dra. Gláucia Maria Moraes de Oliveira

Módulo 3

Insuficiência Cardíaca, Endomiopericardiopatias e Valvopatias

Coordenadores: Dr. Denilson Campos de Albuquerque e Dr. Ricardo Mourilhe Rocha (Insuficiência Cardíaca), Dra. Vera Maria Curi Salemi e Dr. Evandro Tinoco Mesquita (Endomiopericardiopatias), Dr. Luiz Francisco Cardoso e Dra. Regina Elizabeth Muller (Valvopatias)

Módulo 4

Fisiologia, Semiologia, Epidemiologia e Prevenção e Exames Complementares

Coordenadores: Dra. Fernanda Marciano Consolim Colombo e Dr. Cláudio Tinoco Mesquita (Fisiologia), Dr. Márcio Vinícius Lins de Barros e Dr. Dany David Kruczan (Semiologia), Dr. Marcio Hiroshi Miname (Epidemiologia e Prevenção), Dr. Ibraim Masciarelli Francisco Pinto (Exames Complementares)

Módulo 5

Outros temas importantes

Coordenadores: Dr. Otávio Rizzi Coelho, Dr. José Francisco Kerr Saraiva (Outros temas importantes), Dr. Agnaldo Piscopo e Dr. Sérgio Timerman (Emergência Cardiovascular)



Veja a programação completa no site:

www.sbccursosonline.com.br/captec

Mais informações:

tel: (21) 3478-2700

www.facebook.com/sbc.cardiol



Sumário - Contents

Artigos Originais - Original Articles

Arritmia Cardíaca

Uso do Escore SAME-TT₂R₂ em Ambulatório de Anticoagulação para Predição de Tempo na Faixa Terapêutica e de Eventos Adversos

SAME-TT₂R₂ Score in the Outpatient Anticoagulation Clinic to Predict Time in Therapeutic Range and Adverse Events

Fernando Pivatto Júnior, Rafael Selbach Scheffel, Lucas Ries, Ricardo Roitman Wolkind, Roberta Marobin, Sabrina Sigal Barkan, Luís Carlos Amon, Andréia Biolo

..... página 290

Cirurgia Cardíaca - Adultos

Comparação de Duas Estratégias de Controle de Pressão Venosa Central na Prevenção de Fibrilação Atrial em Pós-Operatório de Revascularização do Miocárdio

Comparison of Two Central Venous Pressure Control Strategies to Prevent Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Grafting

Mario Augusto Cray da Costa, Wesley Lirani, Ana Caroline Wippich, Luana Lopes, Eduardo de Souza Tolentino, Beatriz Zampar, Marcelo Derbli Schafranski

..... página 297

Coronariopatia Aguda

Um Modelo Multivariado para Predição de Doença Coronariana Obstrutiva em Pacientes com Dor Torácica Aguda: Desenvolvimento e Validação

A Multivariate Model for Prediction of Obstructive Coronary Disease in Patients with Acute Chest Pain: Development and Validation

Luis Cláudio Lemos Correia, Maurício Cerqueira, Manuela Carvalhal, Felipe Ferreira, Guilherme Garcia, André Barcelos da Silva, Nicole de Sá, Fernanda Lopes, Ana Clara Barcelos, Márcia Noya-Rabelo

..... página 304

Exercício

Efeitos do Exercício Acumulado e Contínuo sobre a Função Endotelial em Aorta de Ratos

Effects of Continuous and Accumulated Exercise on Endothelial Function in Rat Aorta

Juliana Edwiges Martinez, Elane de Fátima Taipeiro, Agnaldo Bruno Chies

..... página 315

Hipertensão Arterial

Cinética Hipotensiva durante 50 Sessões de Treinamento de Força e Aeróbico em Hipertensos: Ensaio Clínico Randomizado

Kinetics of Hypotension during 50 Sessions of Resistance and Aerobic Training in Hypertensive Patients: a Randomized Clinical Trial

Igor Rodrigues Damorim, Tony Meireles Santos, Gustavo Willames Pimentel Barros, Paulo Roberto Cavalcanti Carvalho

..... página 323

Níveis de MCP-1 estão Associados com Remodelamento Cardíaco mas não com Hipertensão Resistente

MCP-1 Levels are Associated with Cardiac Remodeling but not with Resistant Hypertension

Alessandra Mileni Versuti Ritter, Ana Paula Cabral de Faria, Andrea Sabbatini, Nathalia Batista Corrêa, Veridiana Brunelli, Rodrigo Modolo, Heitor Moreno

.....página 331

Valvopatias

Free Strains de Músculos Papilares em Pacientes com Insuficiência Mitral Funcional e Degenerativa Grave

Papillary Muscle Free Strain in Patients with Severe Degenerative and Functional Mitral Regurgitation

Alev Kılıçgedik, Gokhan Kahveci, Ahmet Seyfeddin Gurbuz, Can Yucel Karabay, Ahmet Guler, Suleyman Cagan Efe, Soe Moe Aung, Ugur Arslantas, Serdar Demir, Ibrahim Akin Izgi, Cevat Kirma

.....página 339

Escore de Qualidade de Vida como Preditor de Mortalidade em Cães com Doença Degenerativa da Valva Mitral

Quality of Life Score as a Predictor of Death in Dogs with Degenerative Mitral Valve Disease

Célia M. C. Strunz, Mário Marcondes-Santos, Julio Yoshio Takada, Fernanda S. Fragata, Antônio de Pádua Mansur

.....página 347

Comunicação Breve - Brief Communication

Mutação em Hetrozigose Composta no Gene da Proteína C Ligante de Miosina e sua Expressão Fenotípica na Cardiomiopatia Hipertrófica

Myosin-binding Protein C Compound Heterozygous Variant Effect on the Phenotypic Expression of Hypertrophic Cardiomyopathy

Julianny Freitas Rafael, Fernando Eugênio dos Santos Cruz Filho, Antônio Carlos Campos de Carvalho, Ilan Gottlieb, José Guilherme Cazelli, Ana Paula Siciliano, Glauber Monteiro Dias

.....página 354

Artigo de Revisão - Review Article

Associação entre Apneia Obstrutiva do Sono e Infarto do Miocárdio: Uma Revisão Sistemática

Association between Obstructive Sleep Apnea and Myocardial Infarction: A Systematic Review

Fernanda Porto, Yuri Saho Sakamoto, Cristina Salles

.....página 361

Ponto de Vista - Viewpoint

Desafios para a Implantação do Primeiro Programa de Rastreamento da Cardiopatia Reumática em Larga Escala no Brasil: A Experiência do Estudo PROVAR

Challenges for the Implementation of the First Large-Scale Rheumatic Heart Disease Screening Program in Brazil: The PROVAR Study Experience

Julia Pereira Afonso dos Santos, Gabriel Assis Lopes do Carmo, Andrea Zawacki Beaton, Tainá Vitti Lourenço, Adriana Costa Diamantino, Maria do Carmo Pereira Nunes, Craig Sable, Bruno Ramos Nascimento

.....página 370

Correlação Clínico-radiográfica - *Clinicoradiological Session*

Caso 3/2017 – Origem Alta da Artéria Coronária Direita na Junção Sinotubular, em Jovem de 14 Anos, em Diversidade Diagnóstica de Imagens

Case 3/2017 - High Origin of the Right Coronary Artery at the Sinotubular Junction, in a 14-Year-Old Teenager, in Diagnostic Imaging Diversity

Edmar Atik e Gabriela Leal

.....página 375

Relato de Caso - *Case Report*

Síndrome de Heyde e Implante de Válvula Aórtica por Cateter

Heyde's Syndrome and Transcatheter Aortic Valve Implantation

Conrado Pedroso Balbo, Luciana Paula Seabra, Victor Gualda Galoro, Guido Caputi, José Honório Palma, Ênio Buffolo

.....página 378

Imagem - *Image*

Pseudoaneurisma Gigante da Via de Saída do Ventrículo Esquerdo após Procedimento de Ross

Giant Left Ventricle Outflow Tract Pseudoaneurysm after Ross Procedure

Sílvia Leão, Sofia Carvalho, Hélder Ribeiro, Paulo Fontes, J. Ilídio Moreira

.....página 381

Carta ao Editor - *Letter to The Editor*

A Ponta do Iceberg: Placa Coronária Não-Calcificada e o Tecido Adiposo Epicárdico

The Tip of The Iceberg: Non-Calcified Coronary Plaque and Epicardial Adipose Tissue

Levent Cerit

.....página 383

Diretor Científico

Raul Dias dos Santos Filho

Editor-Chefe

Luiz Felipe P. Moreira

Editores Associados

Cardiologia Clínica

José Augusto Barreto-Filho

Cardiologia Cirúrgica

Paulo Roberto B. Evora

Cardiologia

Intervencionista

Pedro A. Lemos

Cardiologia Pediátrica/ Congênitas

Antonio Augusto Lopes

Arritmias/Marcapasso

Mauricio Scanavacca

Métodos Diagnósticos Não-Invasivos

Carlos E. Rochitte

Pesquisa Básica ou Experimental

Leonardo A. M. Zornoff

Epidemiologia/Estatística

Lucia Campos Pellanda

Hipertensão Arterial

Paulo Cesar B. V. Jardim

Ergometria, Exercício e Reabilitação Cardíaca

Ricardo Stein

Primeiro Editor (1948-1953)

† Jairo Ramos

Conselho Editorial

Brasil

Aguinaldo Figueiredo de Freitas Junior (GO)

Alfredo José Mansur (SP)

Aloir Queiroz de Araújo Sobrinho (ES)

Amanda G. M. R. Sousa (SP)

Ana Clara Tude Rodrigues (SP)

André Labrunie (PR)

Andrei Sposito (SP)

Angelo A. V. de Paola (SP)

Antonio Augusto Barbosa Lopes (SP)

Antonio Carlos C. Carvalho (SP)

Antônio Carlos Palandri Chagas (SP)

Antonio Carlos Pereira Barretto (SP)

Antonio Cláudio L. Nóbrega (RJ)

Antonio de Padua Mansur (SP)

Ari Timerman (SP)

Armênio Costa Guimarães (BA)

Ayrton Pires Brandão (RJ)

Beatriz Matsubara (SP)

Brivaldo Markman Filho (PE)

Bruno Caramelli (SP)

Carisi A. Polanczyk (RS)

Carlos Eduardo Rochitte (SP)

Carlos Eduardo Suaide Silva (SP)

Carlos Vicente Serrano Júnior (SP)

Celso Amodeo (SP)

Charles Mady (SP)

Claudio Gil Soares de Araujo (RJ)

Cláudio Tinoco Mesquita (RJ)

Cleonice Carvalho C. Mota (MG)

Clerio Francisco de Azevedo Filho (RJ)

Dalton Bertolim Précoma (PR)

Dário C. Sobral Filho (PE)

Décio Mion Junior (SP)

Denilson Campos de Albuquerque (RJ)

Djair Brindeiro Filho (PE)

Domingo M. Braile (SP)

Edmar Atik (SP)

Emilio Hideyuki Moriguchi (RS)

Enio Buffolo (SP)

Eulógio E. Martinez Filho (SP)

Evandro Tinoco Mesquita (RJ)

Expedito E. Ribeiro da Silva (SP)

Fábio Vilas-Boas (BA)

Fernando Bacal (SP)

Flávio D. Fuchs (RS)

Francisco Antonio Helfenstein Fonseca (SP)

Gilson Soares Feitosa (BA)

Gláucia Maria M. de Oliveira (RJ)

Hans Fernando R. Dohmann (RJ)

Humberto Villacorta Junior (RJ)

Ínes Lessa (BA)

Iran Castro (RS)

Jarbas Jakson Dinkhuysen (SP)

João Pimenta (SP)

Jorge Ilha Guimarães (RS)

José Antonio Franchini Ramires (SP)

José Augusto Soares Barreto Filho (SE)

José Carlos Nicolau (SP)

José Lázaro de Andrade (SP)

José Pérciles Esteves (BA)

Leonardo A. M. Zornoff (SP)

Leopoldo Soares Piegas (SP)

Lucia Campos Pellanda (RS)

Luís Eduardo Rohde (RS)

Luís Cláudio Lemos Correia (BA)

Luiz A. Machado César (SP)

Luiz Alberto Piva e Mattos (SP)

Marcia Melo Barbosa (MG)

Marcus Vinícius Bolívar Malachias (MG)

Maria da Consolação V. Moreira (MG)

Mario S. S. de Azeredo Coutinho (SC)

Maurício I. Scanavacca (SP)

Max Grinberg (SP)

Michel Batlouni (SP)

Murilo Foppa (RS)

Nadine O. Clausell (RS)

Orlando Campos Filho (SP)

Otávio Rizzi Coelho (SP)

Otoni Moreira Gomes (MG)

Paulo Andrade Lotufo (SP)

Paulo Cesar B. V. Jardim (GO)

Paulo J. F. Tucci (SP)

Paulo R. A. Caramori (RS)

Paulo Roberto B. Évora (SP)

Paulo Roberto S. Brofman (PR)

Pedro A. Lemos (SP)

Protásio Lemos da Luz (SP)

Reinaldo B. Bestetti (SP)

Renato A. K. Kalil (RS)

Ricardo Stein (RS)

Salvador Rassi (GO)

Sandra da Silva Mattos (PE)

Sandra Fuchs (RS)

Sergio Timerman (SP)

Silvio Henrique Barberato (PR)

Tales de Carvalho (SC)

Vera D. Aiello (SP)

Walter José Gomes (SP)

Weimar K. S. B. de Souza (GO)

William Azem Chalela (SP)

Wilson Mathias Junior (SP)

Exterior

Adelino F. Leite-Moreira (Portugal)

Alan Maisel (Estados Unidos)

Aldo P. Maggioni (Itália)

Cândida Fonseca (Portugal)

Fausto Pinto (Portugal)

Hugo Grancelli (Argentina)

James de Lemos (Estados Unidos)

João A. Lima (Estados Unidos)

John G. F. Cleland (Inglaterra)

Maria Pilar Tornos (Espanha)

Pedro Brugada (Bélgica)

Peter A. McCullough (Estados Unidos)

Peter Libby (Estados Unidos)

Piero Anversa (Itália)

Sociedade Brasileira de Cardiologia

Presidente

Marcus Vinícius Bolívar Malachias

Vice-Presidente

Eduardo Nagib Gaudi

Presidente-Eleito

Oscar Pereira Dutra

Diretor Científico

Raul Dias dos Santos Filho

Diretora Financeira

Gláucia Maria Moraes Oliveira

Diretor Administrativo

Denilson Campos de Albuquerque

Diretor de Relações Governamentais

Renault Mattos Ribeiro Júnior

Diretor de Tecnologia da Informação

Osni Moreira Filho

Diretor de Comunicação

Celso Amodeo

Diretor de Pesquisa

Leandro Ioshpe Zimerman

Diretor de Qualidade Assistencial

Walter José Gomes

Diretor de Departamentos Especializados

João David de Sousa Neto

Diretor de Relacionamento com Estaduais e Regionais

José Luis Aziz

Diretor de Promoção de Saúde Cardiovascular – SBC/Funcor

Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza

Ouvidor Geral

Lázaro Fernandes de Miranda

Editor-Chefe dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Luiz Felipe P. Moreira

Governador do Capítulo Brasil do ACC

Roberto Kalil Filho

Coordenadorias Adjuntas

Coordenador de Relações Internacionais

David de Pádua Brasil

Coordenador da Universidade Corporativa

Gilson Soares Feitosa Filho

Coordenador de Diretrizes e Normatizações

José Francisco Kerr Saraiva

Coordenador de Registros Cardiovasculares

Otávio Rizzi Coelho

Coordenador de Valorização Profissional

Carlos Japhet da Matta Albuquerque

Coordenador de Novos Projetos

Fernando Augusto Alves da Costa

Coordenadores de Educação Continuada

Marcelo Westerlund Montera e Rui Manuel dos Santos Póvoa

Conselho de Planejamento Estratégico

Andrea Araújo Brandão, Ari Timeman, Dalton Bertolin Precoma, Fábio Biscegli Jatene

Editoria do Jornal SBC

Carlos Eduardo Suaide Silva

Presidentes das Soc. Estaduais e Regionais

SBC/AL – Pedro Ferreira de Albuquerque

SBC/AM – Marcelo Mouco Fernandes

SBC/BA – Nivaldo Menezes Filgueiras Filho

SBC/CE – Sandro Salgueiro Rodrigues

SBC/CO – Danilo Oliveira de Arruda

SBC/DF – José Roberto de Mello Barreto Filho

SBC/ES – Bruno Moulin Machado

SBC/GO – Aguinaldo Figueiredo Freitas Jr.

SBC/MA – Márcio Mesquita Barbosa

SBC/MG – José Carlos da Costa Zanon

SBC/MS – Delcio Gonçalves da Silva Junior

SBC/MT – Max Wagner de Lima

SBC/NNE – Claudine Maria Alves Feio

SBC/PA – Sônia Conde Cristino

SBC/PE – Paulo Sérgio Rodrigues Oliveira

SBC/PB – Miguel Pereira Ribeiro

SBC/PI – Wildson de Castro Gonçalves Filho

SBC/PR – Gerson Luiz Bredt Júnior

SBC/RJ (SOCERJ) – Ricardo Mourilhe Rocha

SBC/RN – Maria de Fátima Azevedo

SBC/RO (SOCERON) – João Roberto Gemelli

SBC/RS (SOCERGS) – Gustavo Glotz de Lima

SBC/SC – Maria Emilia Lueneberg

SBC/SE – Sergio Costa Tavares Filho

SBC/SP (SOCESP) – Ibraim Masciarelli Francisco Pinto

SBC/TO – Andrés Gustavo Sánchez

Presidentes dos Departamentos Especializados e Grupos de Estudos

SBC/DA – André Arpad Faludi

SBC/DCC – José Carlos Nicolau

SBC/DCC/CP – Maria Angélica Binotto

SBC/DCM – Elizabeth Regina Giunco Alexandre

SBC/DECAGE – José Maria Peixoto

SBC/DEIC – Luis Eduardo Paim Rohde

SBC/DERC – Salvador Manoel Serra

SBC/DFCVR – João Jackson Duarte

SBC/DHA – Eduardo Costa Duarte Barbosa

SBC/DIC – Samira Saady Morhy

SBCCV – Fabio Biscegli Jatene

SBHCI – Marcelo José de Carvalho Cantarelli

SOBRAC – Denise Tessariol Hachul

GAPO – Bruno Caramelli

GECC – Mauricio Wajngarten

GECESP – Daniel Jogaib Daher

GECETI – Gilson Soares Feitosa Filho

GECHOSP – Evandro Tinoco Mesquita

GECIP – Gisela Martina Bohns Meyer

GEEN – Andréa Maria Gomes Marinho Falcão

GECO – Roberto Kalil Filho

GECCABE – José Antônio Marin Neto

GECCG – Nelson Samesima

GEICPED – Estela Azeka

GEMCA – Álvaro Avezum Junior

GEMIC – Felix Jose Alvarez Ramires

GERCPM – Tales de Carvalho

GERTC – Marcello Zapparoli

GETAC – João David de Souza Neto

GEVAL – Luiz Francisco Cardoso

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Volume 108, Nº 4, Abril 2018

Indexação: ISI (Thomson Scientific), Cumulated Index Medicus (NLM),
SCOPUS, MEDLINE, EMBASE, LILACS, SciELO, PubMed



Av. Marechal Câmara, 160 - 3º andar - Sala 330
20020-907 • Centro • Rio de Janeiro, RJ • Brasil

Tel.: (21) 3478-2700

E-mail: arquivos@cardiol.br

www.arquivosonline.com.br

SciELO: www.scielo.br

Departamento Comercial

Telefone: (11) 3411-5500

e-mail: comercialsp@cardiol.br

Produção Editorial

SBC – Tecnologia da Informação e

Comunicação

Núcleo Interno de Publicações

Produção Gráfica e Diagramação

SBC – Tecnologia da Informação e
Comunicação

Núcleo Interno de Design

Impressão

Farol Editora

Os anúncios veiculados nesta edição são de exclusiva responsabilidade dos anunciantes, assim como os conceitos emitidos em artigos assinados são de exclusiva responsabilidade de seus autores, não refletindo necessariamente a opinião da SBC.

Material de distribuição exclusiva à classe médica. Os Arquivos Brasileiros de Cardiologia não se responsabilizam pelo acesso indevido a seu conteúdo e que contrarie a determinação em atendimento à Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 96/08 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que atualiza o regulamento técnico sobre Propaganda, Publicidade, Promoção e informação de Medicamentos. Segundo o artigo 27 da insígnia, "a propaganda ou publicidade de medicamentos de venda sob prescrição deve ser restrita, única e exclusivamente, aos profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar tais produtos (...)"

Garantindo o acesso universal, o conteúdo científico do periódico continua disponível para acesso gratuito e integral a todos os interessados no endereço:
www.arquivosonline.com.br



Filiada à Associação
Médica Brasileira

APOIO



Ministério da
Educação

Ministério da
Ciência e Tecnologia



Uso do Escore SAME-TT₂R₂ em Ambulatório de Anticoagulação para Predição de Tempo na Faixa Terapêutica e de Eventos Adversos

SAME-TT₂R₂ Score in the Outpatient Anticoagulation Clinic to Predict Time in Therapeutic Range and Adverse Events

Fernando Pivatto Júnior, Rafael Selbach Scheffel, Lucas Ries, Ricardo Roitman Wolkind, Roberta Marobin, Sabrina Sigal Barkan, Luís Carlos Amon, Andréia Biolo

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS – Brasil

Resumo

Fundamento: O escore SAME-TT₂R₂ foi desenvolvido visando prever quais pacientes em anticoagulação oral com antagonistas da vitamina K (AVKs) atingirão um tempo na faixa terapêutica (TFT) adequado (> 65%-70%) no seguimento. Estudos também o relacionaram com a ocorrência de eventos adversos.

Objetivos: Descrever o TFT de acordo com o escore, além de relacionar a pontuação obtida com a ocorrência de eventos adversos em pacientes com fibrilação atrial (FA) não valvar em anticoagulação oral com AVKs.

Métodos: Estudo de coorte retrospectivo incluindo pacientes com FA não valvar em acompanhamento em ambulatório de anticoagulação de um hospital terciário. Foi realizada uma avaliação retrospectiva de consultas ambulatoriais, visitas a emergência e internações hospitalares na instituição no período de janeiro-dezembro/2014. O TFT foi calculado aplicando-se o método de Rosendaal.

Resultados: Foram analisados 263 pacientes com TFT mediano de 62,5%. O grupo de baixo risco (0-1 ponto) obteve um TFT mediano maior em comparação com o grupo de alto risco (≥ 2 pontos): 69,2% vs. 56,3%, $p = 0,002$. Da mesma forma, o percentual de pacientes com TFT $\geq 60\%$, 65% ou 70% foi superior nos pacientes de baixo risco ($p < 0,001$, $p = 0,001$ e $p = 0,003$, respectivamente). Os pacientes de alto risco tiveram um percentual maior de eventos adversos (11,2% vs. 7,2%), embora não significativo ($p = 0,369$).

Conclusões: O escore SAME-TT₂R₂ foi uma ferramenta eficaz na predição do TFT em pacientes com FA em uso de AVKs para anticoagulação, porém não se associou à ocorrência de eventos adversos. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(4):290-296)

Palavras-chave: Fibrilação Atrial; Anticoagulantes / efeitos adversos; Técnicas de Apoio para a Decisão; Varfarina; Femprocumona; Vitamina K.

Abstract

Background: The SAME-TT₂R₂ score was developed to predict which patients on oral anticoagulation with vitamin K antagonists (VKAs) will reach an adequate time in therapeutic range (TTR) (> 65%-70%). Studies have reported a relationship between this score and the occurrence of adverse events.

Objective: To describe the TTR according to the score, in addition to relating the score obtained with the occurrence of adverse events in patients with nonvalvular atrial fibrillation AF on oral anticoagulation with VKAs.

Methods: Retrospective cohort study including patients with nonvalvular AF attending an outpatient anticoagulation clinic of a tertiary hospital. Visits to the outpatient clinic and emergency, as well as hospital admissions to the institution, during 2014 were evaluated. The TTR was calculated through the Rosendaal's method.

Results: We analyzed 263 patients (median TTR, 62.5%). The low-risk group (score 0-1) had a better median TTR as compared with the high-risk group (score ≥ 2): 69.2% vs. 56.3%, $p = 0.002$. Similarly, the percentage of patients with TTR $\geq 60\%$, 65% or 70% was higher in the low-risk group ($p < 0.001$, $p = 0.001$ and $p = 0.003$, respectively). The high-risk group had a higher percentage of adverse events (11.2% vs. 7.2%), although not significant ($p = 0.369$).

Conclusions: The SAME-TT₂R₂ score proved to be effective to predict patients with a better TTR, but was not associated with adverse events. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(4):290-296)

Keywords: Atrial Fibrillation; Anticoagulants / adverse effects; DecisionSupport Techniques; Warfarin; Phenprocoumon; Vitamin K.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Fernando Pivatto Júnior •

Rua Ramiro Barcelos, 2.350, sala 700. CEP 90.035-903, Porto Alegre – RS, Brasil

E-mail: fpivatto@gmail.com

Artigo recebido em 23/08/16, revisado em 30/11/16, aceito em 13/12/16

DOI: 10.5935/abc.20170052

Introdução

Os antagonistas da vitamina K (AVKs) reduzem o risco de acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico em pacientes com fibrilação atrial (FA) em aproximadamente 60%.¹ A eficácia do tratamento com os AVKs está diretamente relacionada com o tempo na faixa terapêutica (TFT), ou seja, percentual do tempo com tempo de protrombina/razão normalizada internacional (TP/RNI) entre 2,0-3,0.² Estudo prévio³ sugeriu que um TFT adequado seria entre 58-65%, abaixo do qual o benefício da anticoagulação oral com AVKs seria pequeno sobre a dupla terapia antiplaquetária. Evidências adicionais enfatizam que a prevenção do AVC com o uso de AVKs é eficaz quando o TFT médio individual é elevado, isto é, > 70%.⁴

A predição de quais pacientes serão bons candidatos à terapia com anticoagulantes seria de grande utilidade. Atualmente, utilizam-se escores que avaliam o risco de o paciente sofrer eventos tromboembólicos (CHADS₂ e CHA₂DS₂-VASc),^{5,6} bem como de apresentar o principal efeito adverso dessa terapêutica, ou seja, sangramento (HAS-BLED).⁷ Com esses escores consegue-se avaliar a indicação e o risco da terapia, porém eles não trazem consigo a informação de como o paciente responderá ao tratamento, ou seja, se manterá um TFT adequado. A predição de maneira fácil de quais pacientes com FA são prováveis de atingir um TFT adequado com o uso dos AVKs poderia guiar a tomada de decisão da estratégia de anticoagulação com AVKs ou novos anticoagulantes (NOACs).⁸ Recentemente, Apostolakis et al.⁹ propuseram e validaram o escore SAME-TT₂R₂, tendo observado ser possível identificar os pacientes com FA que atingirão TFT adequado em uso de AVKs (pontuação 0-1), bem como os que necessitarão de intervenções adicionais para conseguir um TFT adequado, atingindo um baixo TFT em vigência do uso de AVKs (pontuação ≥ 2), sendo esses possíveis candidatos para o uso dos NOACs. Estudos posteriores já validaram esse escore tanto para predição de TFT^{8,10-17} como de eventos adversos.^{8,10-12,16,17} Alguns, entretanto, mostraram incapacidade do escore para tal.¹⁸⁻²⁰

Em estudo previamente publicado,²¹ descrevemos nossa experiência em um ambulatório de anticoagulação de um hospital terciário brasileiro, sendo o TFT médio de 64,8%. Neste estudo, temos como objetivo descrever o TFT de acordo com o escore SAME-TT₂R₂, além de relacionar a pontuação obtida com a ocorrência de eventos adversos em pacientes com FA não valvar em anticoagulação com AVKs.

Métodos

Estudo de coorte retrospectivo incluindo pacientes em anticoagulação oral com AVKs em acompanhamento no Ambulatório de Anticoagulação do Serviço de Medicina Interna do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), hospital universitário de atenção terciária localizado no sul do Brasil. As decisões relativas ao manejo da anticoagulação foram baseadas em protocolo publicado por Kim et al.²² Todos os pacientes que consultaram durante os meses de janeiro a março de 2014 foram triados para inclusão no estudo, sendo incluídos no estudo aqueles com FA não valvar. Considerou-se FA valvar a coexistência de estenose mitral moderada a grave ou válvula cardíaca protética.⁴

O risco para ocorrência de AVC isquêmico foi estimado com base nos escores CHADS₂ e CHA₂DS₂-VASc, enquanto o risco de sangramento foi estimado a partir do escore HAS-BLED.⁵⁻⁷ Para análise do escore SAME-TT₂R₂ (0-8 pontos), foram analisadas as variáveis sexo feminino (1 ponto), idade < 60 anos (1 ponto), presença de > 2 comorbidades (1 ponto), uso de amiodarona para controle do ritmo cardíaco (1 ponto), tabagismo nos últimos 2 anos (2 pontos) e raça não branca (2 pontos). Foram consideradas como comorbidades AVC prévio, diabetes, doença arterial periférica, coronariana, hepática, pulmonar, renal, hipertensão arterial e insuficiência cardíaca. Os pacientes foram divididos a partir do escore SAME-TT₂R₂ em dois grupos: baixo risco (0-1 ponto) e alto risco (≥ 2 pontos).⁹

Os dados demográficos, clínicos e de exames complementares foram obtidos por avaliação retrospectiva, através do prontuário eletrônico, consultas ambulatoriais, visitas à emergência e internações hospitalares na instituição durante o período compreendido entre janeiro e dezembro de 2014. Pacientes que perderam seguimento, morreram ou tiveram anticoagulação com AVKs suspensa foram incluídos igualmente na análise, sendo o TFT analisado até o último exame de TP/RNI disponível. Os pacientes foram avaliados quanto ao controle da anticoagulação (por meio dos exames de TP/RNI) e ocorrência de eventos adversos [sangramento maior, AVC, ataque isquêmico transitório (AIT), embolização sistêmica ou óbito]. O TFT foi estimado através do método de interpolação linear de Rosendaal.²³

Os exames laboratoriais, fração de ejeção do ventrículo esquerdo (preferencialmente avaliada por ecocardiograma) e número de medicações em uso foram registrados conforme as informações disponíveis mais próximas da data do início do seguimento. Anemia foi considerada como hemoglobina (Hb) < 13,0 g/dL em homens ou < 12 g/dL em mulheres.²⁴ Hipertensão não controlada foi definida como pressão arterial sistólica > 160 mmHg na consulta ambulatorial mais próxima do início do seguimento.⁷ Sangramento maior foi caracterizado como evento com necessidade de hospitalização, transfusão de concentrado de hemácias ou queda da Hb ≥ 2 g/dL.⁷ Doença renal foi assinalada na presença de transplante renal, terapia dialítica crônica ou creatinina sérica ≥ 2,26 mg/dL.⁷ Doença hepática foi considerada na existência de doença hepática crônica (ex.: cirrose) ou evidências bioquímicas de dano hepático significativo (ex.: bilirrubina > 2x limite superior da normalidade, em associação com TGO, TGP ou fosfatase alcalina > 3x limite normal).⁷

Análise estatística

Os dados foram inseridos e analisados no *software Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 21.0. A análise descritiva foi realizada a partir da distribuição de frequência absoluta e relativa, para as variáveis qualitativas, e através da média ± desvio-padrão e mediana, para as quantitativas com distribuição simétrica e assimétrica, respectivamente. Os percentis 25-75% das medianas foram apresentados quando se julgou adequado. A comparação dos grupos foi realizada pelo teste *t* de Student não pareado para as variáveis quantitativas simétricas, teste U de Mann-Whitney para as variáveis quantitativas assimétricas e teste do qui-quadrado para as variáveis categóricas. Em situações de baixa frequência, foi

utilizado o teste exato de Fisher. A normalidade da distribuição de cada variável foi avaliada por meio do teste de Shapiro-Wilk. Área sob a curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) foi calculada para avaliar a capacidade de o escore SAME-TT₂R₂ prever o desfecho TFT $\geq 65\%$ e a ocorrência de eventos adversos, sendo considerado o melhor ponto de corte do escore a partir do valor com o maior produto sensibilidade x especificidade. A comparação da sobrevida livre de eventos adversos foi realizada através de curvas de Kaplan-Meier com o teste de Log-Rank. O nível de significância adotado em todos os testes foi de 5%. O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e aprovado.

Resultados

Foram estudados 263 pacientes em anticoagulação oral com AVKs por FA não valvar, correspondendo a 38,5% dos indivíduos em acompanhamento no Ambulatório de Anticoagulação do HCPA. Do total, 205 (77,9%) completaram o seguimento (Figura 1). As características demográficas da amostra estão descritas na Tabela 1.

Durante o acompanhamento, foram realizados 2.754 exames de TP/RNI (mediana 10 exames/paciente), sendo 1.270 (46,1%) com valores entre 2,0 e 3,0. O TFT mediano foi de 62,5% (P25-75 44,2%-79,5%). A mediana do tempo de TP/RNI subterapêutico ($< 2,0$) foi de 18,9% e supratapêutico ($> 3,0$) de 9,6%.

Em relação ao escore SAME-TT₂R₂, 138 pacientes (52,5%) obtiveram pontuação 0-1 (baixo risco), enquanto que 125 (47,5%), pontuação ≥ 2 (alto risco), sendo a mediana 1 ponto (1-2). Quando avaliados os critérios do escore SAME-TT₂R₂ de forma individual (Tabela 2), o critério "História Médica" (presença de > 2 comorbidades) foi o mais prevalente (57,0%).

Os pacientes de baixo risco (escore 0-1) obtiveram um TFT mediano significativamente maior quando comparados com os de alto risco (pontuação ≥ 2): 69,2% vs. 56,3% ($p = 0,002$). Da mesma forma, o percentual de pacientes com TFT $\geq 60\%$, 65% ou 70% também se mostrou superior nos pacientes de baixo risco em todos os pontos de corte analisados (Figura 2).

Na avaliação do escore SAME-TT₂R₂ pela curva ROC para predição de TFT $\geq 65\%$ (Figura 3), o ponto de corte de 2 pontos foi aquele que apresentou melhor combinação sensibilidade e especificidade (63,8% e 58,1%, respectivamente). A área sob a curva foi de 0,612 (IC95%: 0,544 - 0,681; $p = 0,002$).

Durante o seguimento, ocorreram 24 (9,1%) eventos adversos, estando a descrição completa na Tabela 3. Não houve casos de AIT ou embolização sistêmica durante o período analisado. Os pacientes de alto risco (escore ≥ 2) tiveram um percentual maior, porém sem diferença estatisticamente significativa, de eventos (11,2% vs. 7,2%; $p = 0,369$). A área sob a curva ROC do escore para a ocorrência de eventos adversos foi de 0,566 (IC95%: 0,449 - 0,682; $p = 0,289$), sendo novamente 2 o melhor ponto de corte, com sensibilidade e especificidade de 58,3% e 53,6%, respectivamente. As curvas de sobrevida livre de eventos adversos estão demonstradas na Figura 4.

Discussão

O uso da anticoagulação em pacientes com FA para prevenção de eventos tromboembólicos é uma estratégia com eficácia conhecida e dependente do TFT. A predição daqueles pacientes que terão maior chance de atingir um TFT adequado com AVKs é um aspecto importante na avaliação desses pacientes, especialmente no cenário atual em que novos medicamentos estão disponíveis para o tratamento desses pacientes (sem necessitar da monitorização do TP/RNI).

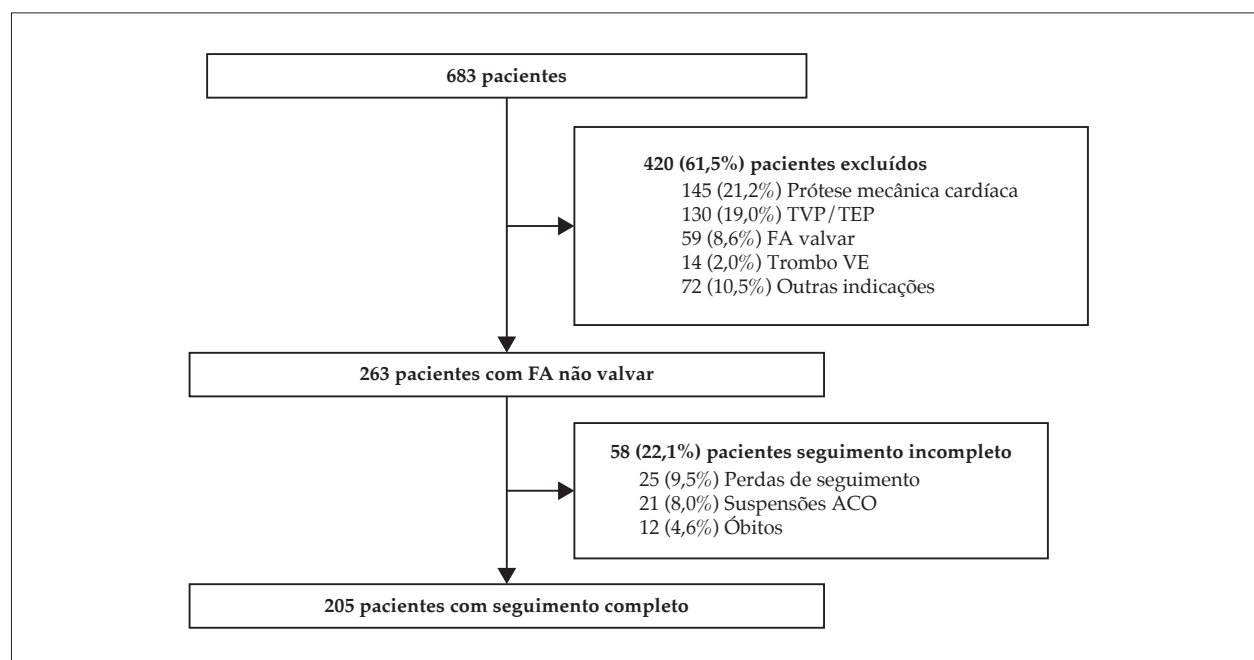


Figura 1 – Diagrama do estudo. TVP: trombose venosa profunda; TEP: tromboembolismo pulmonar; FA: fibrilação atrial; VE: ventrículo esquerdo; ACO: anticoagulação oral.

Tabela 1 – Características demográficas da amostra

Variável	n = 263
Sexo feminino	113 (43,0)
Idade (anos)	71,2 (64,1-78,5)
Uso de varfarina	256 (97,3)
TP/RNI lábil (TFT < 60%)	124 (47,1)
Hipertensão	231 (87,8)
Hipertensão não controlada	22 (8,4)
IC / FEVE < 40%	149 (56,7)
Diabetes	108 (41,1)
AVC / AIT prévios	96 (36,5)
Doença coronariana	76 (28,9)
Uso de antiplaquetários / AINE	64 (24,3)
Anemia	67 (25,5)
Doença pulmonar	36 (13,7)
Sangramento maior prévio	24 (9,1)
Doença arterial periférica	25 (9,5)
Doença renal	7 (2,7)
Doença hepática	2 (0,8)
Número de medicações	7 (6-9)
CHADS ₂	3 (2-4)
CHA ₂ DS ₂ -VASc	4 (3-5)
HAS-BLED	2 (1-3)

TP/RNI: tempo de protrombina/razão normalizada internacional; TFT: tempo na faixa terapêutica; IC: insuficiência cardíaca; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; AVC: acidente vascular cerebral; AIT: ataque isquêmico transitório; AINE: anti-inflamatórios não esteroides. As variáveis categóricas estão apresentadas como n (%) e as variáveis contínuas como mediana (25%-75%).

Neste estudo, observamos que o escore SAME-TT₂R₂ foi um bom preditor do TFT em pacientes recebendo anticoagulação oral com AVKs por FA não valvar em uma amostra brasileira, podendo ser uma ferramenta importante na avaliação inicial dos pacientes com indicação de anticoagulação. A mediana do TFT, assim como o percentual de pacientes com TFT ≥ 60%, 65% e 70%, foram superiores nos pacientes com baixa pontuação no escore SAME-TT₂R₂ (0-1 ponto) quando comparados com o grupo de pacientes com pontuação ≥ 2.

A utilidade da aplicação deste escore já foi observada em outras populações e cenários clínicos. Ruiz-Ortiz et al.,¹⁵ analisando prospectivamente pacientes de ambulatórios de cardiologia espanhóis, observaram um declínio progressivo da média do TFT de acordo com a pontuação obtida no escore. Nesse estudo, os pacientes com pontuação 0 tiveram um TFT médio de 67,5% ± 24,6%, enquanto que, nos pacientes com pontuação ≥ 4, a média do TFT foi de 52,7% ± 28,7% (p < 0,01), sendo a área sob a curva ROC para o desfecho TFT ≥ 65% de 0,57 (IC95%: 0,53-0,60; p < 0,0005). Roldán et al.,¹⁴ analisando 459 pacientes de um ambulatório de anticoagulação, observaram que pacientes com pontuação

Tabela 2 – Prevalência dos componentes do escore SAME-TT₂R₂

Componente	Escore	n (%)
S	Sexo Feminino	113 (43,0)
A	Abaixo de 60 anos	41 (15,6)
Me	História Médica (> 2 comorbidades*)	150 (57,0)
T	Tratamento com amiodarona	26 (9,9)
T ₂	Tabagismo	37 (14,1)
R ₂	Raça não-branca	22 (8,4)

*Acidente vascular cerebral prévio; diabetes; doença arterial periférica, coronariana, hepática, pulmonar, renal; hipertensão arterial e insuficiência cardíaca. Adaptado de Sex, Age, Medical history, Treatment, Tobacco use, Race.

0-1 tinham um TFT médio de 67% ± 18%, enquanto que, nos pacientes com pontuação ≥ 2 pontos, esse valor era de 61% ± 16% (p < 0,001). Nesse estudo, o odds ratio de atingir um TFT < 65% foi de 2,10 (IC95%: 1,44 - 3,06; p < 0,001) nos pacientes com escore ≥ 2. Em estudo retrospectivo incluindo 4.468 pacientes selecionados a partir de registro das unidades de atenção primária do Reino Unido, Martinez et al.¹⁷ descreveram que a proporção de pacientes com TFT ≥ 60% foi de 44,1% nos pacientes com escore 0-1, e de 37,1% nos com escore ≥ 2 (p < 0,01).

A associação da pontuação do escore com a ocorrência de eventos adversos da anticoagulação (sangramento maior, AVC, embolização sistêmica e/ou óbito) foi descrita em estudos posteriores^{8,10-12,16,17} ao estudo original,⁹ relacionando sempre a qualidade da anticoagulação, avaliada pelo TFT, com a ocorrência desses desfechos. Isoladamente, apenas o estudo de Poli et al.¹³ não observou essa relação. Em estudo retrospectivo incluindo 4.468 pacientes com FA em uso de AVKs durante seguimento de 3 anos, Martinez et al.¹⁷ observaram um risco de AVC superior nos pacientes com escore ≥ 2 em comparação à pontuação 0-1, ao longo do acompanhamento (log rank p < 0,01). Lip et al.,¹² em estudo retrospectivo com 8.120 pacientes (seguimento médio, 1.016 ± 1.108 dias), descreveram que o escore SAME-TT₂R₂ foi preditivo de AVC/tromboembolismo, sangramento grave e morte, refletindo o TFT subótimo nos pacientes com escore ≥ 2. No presente estudo, atribui-se a não associação do escore com a ocorrência do total de eventos adversos, especificamente AVC, à baixa incidência dessa complicação.

Diversos estudos têm proposto a inclusão do escore SAME-TT₂R₂ no fluxograma de decisão sobre qual anticoagulante ser usado em pacientes com FA recém-diagnosticada.^{14,25-28} A partir da pontuação obtida, pacientes com ≥ 2 pontos iniciariam direto o uso de NOACs, ao passo que aqueles com pontuação 0-1 iniciariam o uso de AVKs, sendo esse trocado por NOACs se o TFT não fosse adequado no seguimento (> 70%). As diretrizes atuais para o manejo da FA, entretanto, ainda não incluíram essa estratégia.^{4,29,30}

Nosso estudo apresenta algumas limitações. Inicialmente o desenho retrospectivo carrega consigo limitações inerentes a ele, podendo influenciar a qualidade dos dados analisados. Apesar disso, acreditamos que os dados necessários para a realização desse estudo não tiveram grande perda, uma vez

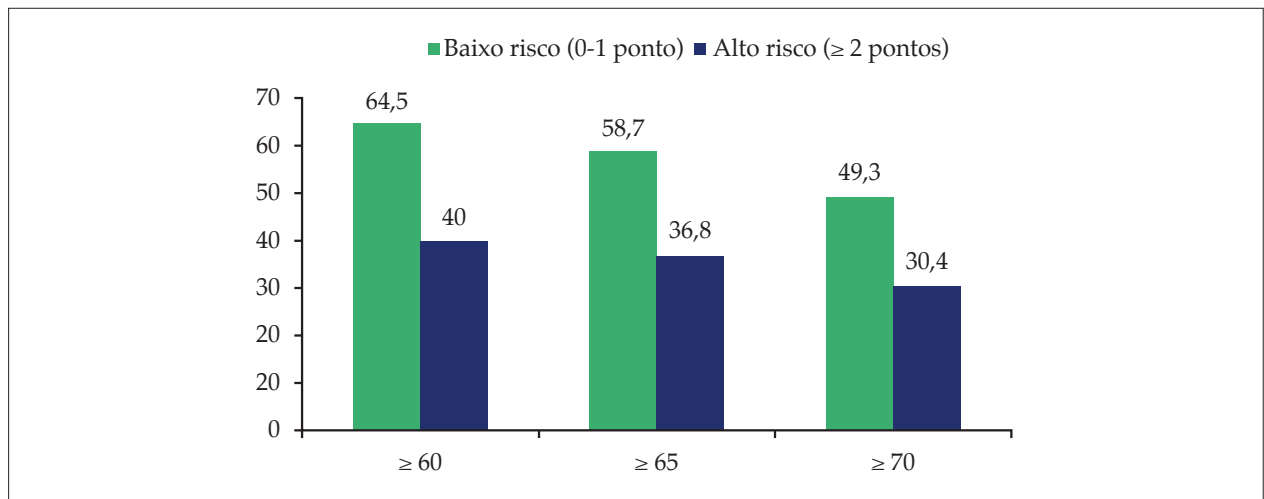


Figura 2 – Percentual de pacientes com TTF ≥ 60%, 65% e 70% de acordo com a pontuação no escore SAME-TT₂R₂ ($p < 0,001$, $0,001$ e $0,003$, respectivamente).

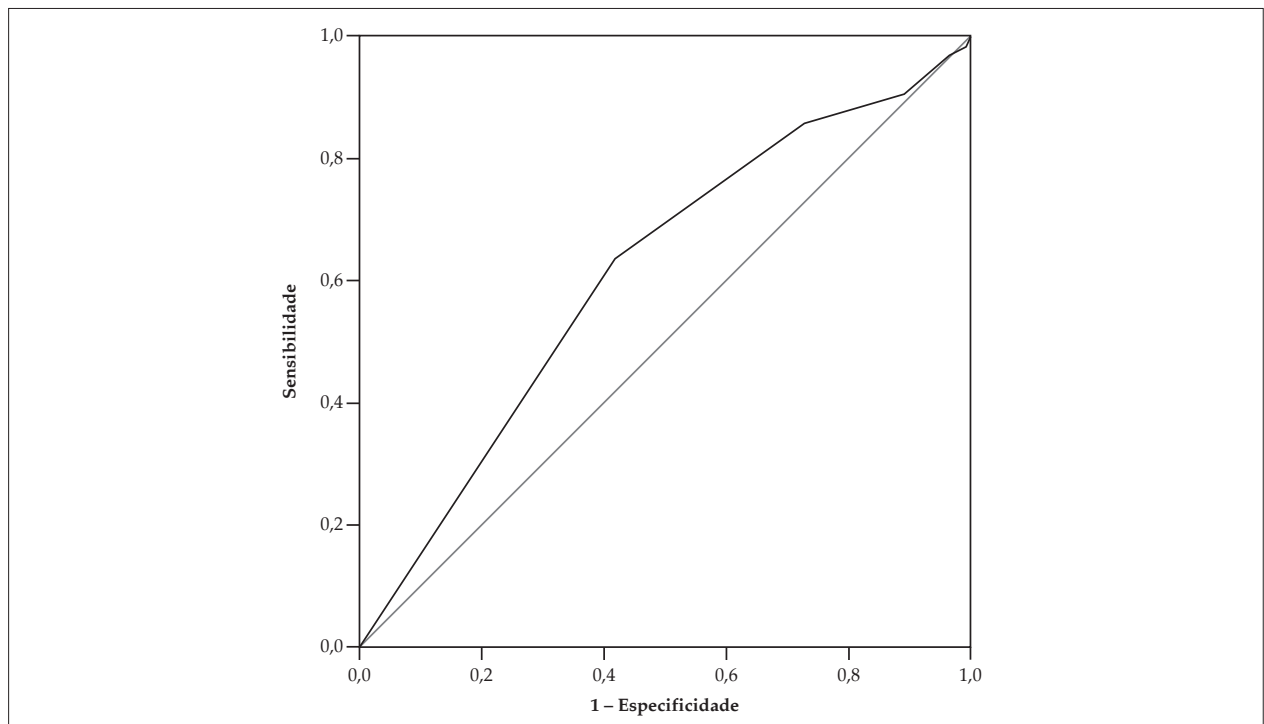


Figura 3 – Curva ROC para o desfecho TTF ≥ 65%.

que o atendimento a esses pacientes na nossa instituição é feito de maneira sistematizada através de protocolo e consulta ambulatorial estruturada. Dessa forma, a grande maioria dos dados necessários para estudo foi coletada de forma sistemática durante a consulta assistencial. Uma segunda limitação é que a revisão de prontuários identificou apenas eventos adversos que ocorreram nas dependências do hospital ou que foram relatados pelos pacientes em consultas ambulatoriais, podendo haver alguns eventos que não tenham sido identificados (especialmente eventos adversos). Por fim, o fato de o estudo ser unicêntrico garante a uniformidade do acompanhamento dos pacientes descritos nesta coorte, porém pode diminuir a sua validade externa.

Conclusão

Com base nos nossos dados, podemos afirmar que o escore SAME-TT₂R₂ é uma ferramenta eficaz na predição do TTF em pacientes com FA em uso de AVKs para anticoagulação. Dessa forma, a aplicação desse escore em conjunto com os escores para avaliação da indicação de anticoagulação (CHA₂DS₂-VASc e/ou CHA₂DS₂-VASc) e do risco de sangramento (HAS-BLED) permitirá também a obtenção de uma avaliação da qualidade desse tratamento. Naqueles pacientes com escore SAME-TT₂R₂ elevado (pontuação ≥ 2), existe uma maior probabilidade de baixa efetividade da anticoagulação com AVKs, podendo então ser considerado o uso de NOACs. Por outro lado, os

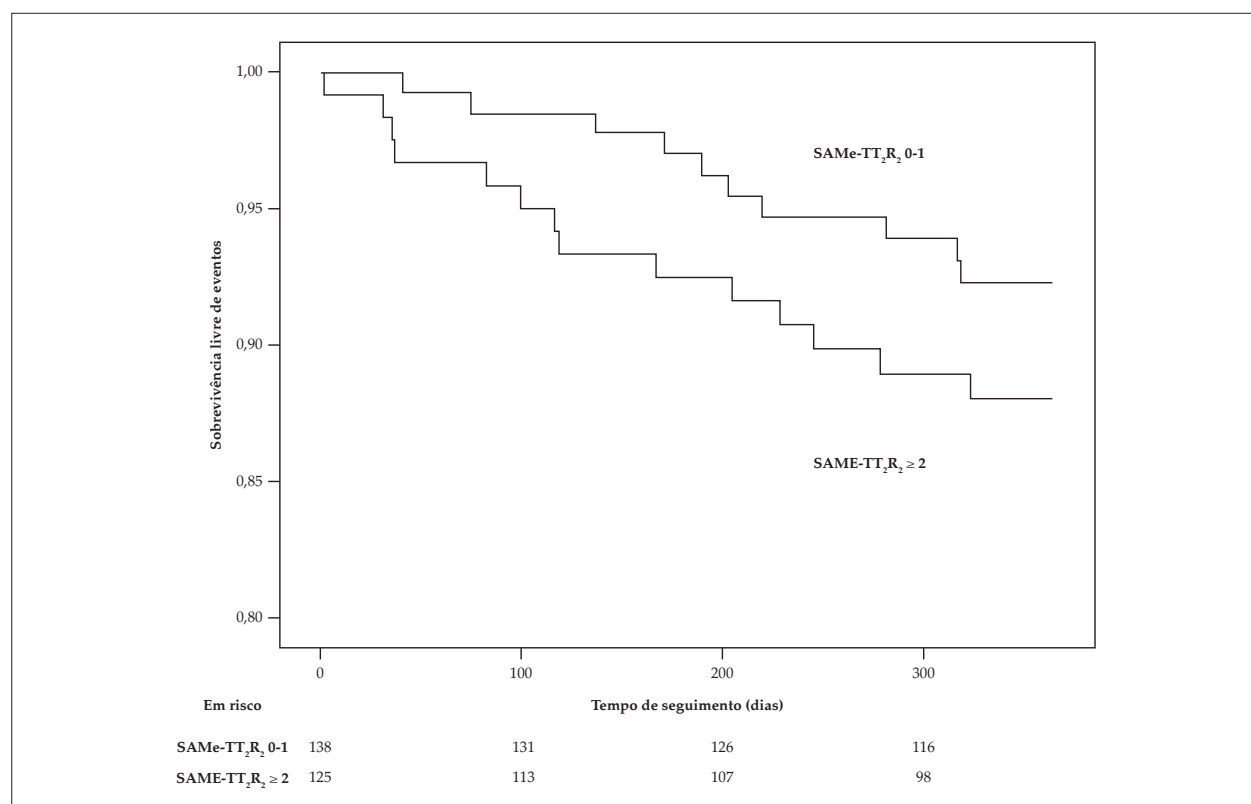


Figura 4 – Curva de sobrevida livre de eventos adversos de acordo com a pontuação no escore SAME-TT₂R₂ ($p = 0,224$).

Tabela 3 – Eventos adversos no seguimento total e de acordo com a pontuação no escore SAME-TT₂R₂

Eventos Adversos	n = 263	SAME-TT ₂ R ₂		p
		0-1 ponto	≥ 2 pontos	
Sangramento maior	15 (5,7)	6 (4,3)	9 (7,2)	0,465
AVC	4 (1,5)	1 (0,7)	3 (2,4)	0,349
Óbito	12 (4,6)	5 (3,6)	7 (5,6)	0,637
TOTAL	24 (9,1)	10 (7,2)	14 (11,2)	0,369

AVC: acidente vascular cerebral. Dados apresentados como n (%).

pacientes de baixo risco (escore 0-1) perfazem um grupo com melhor resposta aos AVKs e podem ser tratados com os mesmos. Com esse tipo de seleção, realizando-se uma intervenção baseada no risco do paciente, será possível que novas tecnologias (no caso, os NOACs), normalmente mais caras e menos disponíveis, sejam direcionadas para um grupo de pacientes com indicação mais precisa.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Pivatto Júnior F, Scheffel RS, Amon LC, Biolo A; Obtenção de dados: Ries L, Wolkind RR, Marobin R, Barkan SS; Análise estatística: Pivatto Júnior F, Scheffel RS;

Redação do manuscrito: Pivatto Júnior F, Scheffel RS, Ries L, Wolkind RR, Marobin R, Barkan SS, Amon LC, Biolo A.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de Dissertação de Mestrado de Fernando Pivatto Júnior pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Referências

- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857-67.
- White HD, Gruber M, Feyzi J, Kaatz S, Tse HF, Husted S, et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med*. 2007;167(3):239-45.
- Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation*. 2008;118(20):2029-37.
- Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2012;33(21):2719-47. Erratum in: *Eur Heart J*. 2013;34(10):790. *Eur Heart J*. 2013;34(36):2850-1.
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001;285(22):2864-70.
- Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263-72.
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093-100.
- Gallego P, Roldán V, Marín F, Gálvez J, Valdés M, Vicente V, et al. SAME-TT₂R₂ score, time in therapeutic range, and outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Am J Med*. 2014;127(11):1083-8.
- Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GY. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: The SAME-TT₂R₂ score. *Chest*. 2013;144(5):1555-63.
- Chan PH, Hai JJ, Chan EW, Li WH, Tse HF, Wong IC, et al. Use of the SAME-TT₂R₂ score to predict good anticoagulation control with warfarin in Chinese patients with atrial fibrillation: relationship to ischemic stroke incidence. *PLoS One*. 2016;11(3):e0150674.
- Abumuaileq RR, Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, López-López A, Redondo-Diéguez A, Álvarez-Iglesias D, et al. Evaluation of SAME-TT₂R₂ risk score for predicting the quality of anticoagulation control in a real-world cohort of patients with non-valvular atrial fibrillation on vitamin-K antagonists. *Europace*. 2015;17(5):711-7.
- Lip GY, Haguenoer K, Saint-Etienne C, Fauchier L. Relationship of the SAME-TT₂R₂ score to poor-quality anticoagulation, stroke, clinically relevant bleeding, and mortality in patients with atrial fibrillation. *Chest*. 2014;146(3):719-26.
- Poli D, Antonucci E, Testa S, Lip GY. A prospective validation of the SAME-TT₂R₂ score: how to identify atrial fibrillation patients who will have good anticoagulation control on warfarin. *Intern Emerg Med*. 2014;9(4):443-7.
- Roldán V, Cancio S, Gálvez J, Valdés M, Vicente V, Marín F, et al. The SAME-TT₂R₂ score predicts poor anticoagulation control in AF patients: a prospective 'real-world' inception cohort study. *Am J Med*. 2015;128(11):1237-43.
- Ruiz-Ortiz M, Bertomeu V, Cequier Á, Marín F, Anguita M. Validation of the SAME-TT₂R₂ score in a nationwide population of nonvalvular atrial fibrillation patients on vitamin K antagonists. *Thromb Haemost*. 2015;114(4):695-701.
- Proietti M, Lane DA, Lip GY. Relation of the SAME-TT₂R₂ score to quality of anticoagulation control and thromboembolic events in atrial fibrillation patients: observations from the SPORTIF trials. *Int J Cardiol*. 2016;216:168-72.
- Martinez C, Katholing A, Reitbrock S, Lip GY, Freedman B. SAME-TT₂R₂ scores predict stroke risk after initiation of vitamin K antagonist therapy for atrial fibrillation: a real-world practice study [Abstract]. *Circulation*. 2014;130:A19565.
- Al Janubi H, Mohamad S, Mahfouz A, Muabby NE, Tawengi K, Alismaaial M, et al. PM 184 The Same-TT₂R₂ score does not predict the quality of anticoagulation or outcomes of atrial fibrillation in middle eastern patients [Abstract]. *Global Heart*. 2016;11(2):e101.
- Andreu-Cayuelas JM, Puche CM, Caro-Martínez C, Flores-Blanco PJ, Valdés M, Manzano-Fernández S. SAME-TT₂R₂ score does not predict time in therapeutic range in atrial fibrillation patients after hospitalization for acute decompensated heart failure [Letter]. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(4):453-4.
- Skov J, Bladbjerg E, Bor MV, Gram J. SAME-TT₂R₂ does not predict time in therapeutic range of the international normalized ratio in patients attending a high-quality anticoagulation clinic. *Chest*. 2014;145(1):187-8.
- Pivatto Jr F, da Silva AL, Simionato BM, Fuzinato F, Oliveira JC, Pires LM, et al. Management of anticoagulation with vitamin K antagonists in a tertiary hospital outpatient clinic. *Clin Biomed Res*. 2014;34(2):139-44.
- Kim YK, Nieuwlaat R, Connolly SJ, Schulman S, Meijer K, Raju N, et al. Effect of a simple two-step warfarin dosing algorithm on anticoagulant control as measured by time in therapeutic range: a pilot study. *J Thromb Haemost*. 2010;8(1):101-6.
- Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briet E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost*. 1993;69(3):236-9.
- World Health Organization. (WHO). Department of Nutrition for Health and Development. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control: a guide for programme managers. Geneva; 2001.
- Fauchier L, Angoulvant D, Lip GY. The SAME-TT₂R₂ score and quality of anticoagulation in atrial fibrillation: a simple aid to decision-making on who is suitable (or not) for vitamin K antagonists. *Europace*. 2015;17(5):671-3.
- Fauchier L, Poli D, Olshansky B. The SAME-TT₂R₂ score and quality of anticoagulation in AF: Can we predict which patient benefits from anticoagulation? *Thromb Haemost*. 2015;114(4):657-9.
- Voukalis C, Lip GY, Shantsila E. Emerging tools for stroke prevention in atrial fibrillation. *EBioMedicine*. 2016;4:26-39.
- Esteve-Pastor MA, Roldán V, Valdés M, Lip GY, Marín F. The SAME-TT₂R₂ score and decision-making between a vitamin K antagonist or a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant in patients with atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2016;14(2):177-87.
- January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):e1-76.
- Magalhães LP, Figueiredo MJ, Cintra FD, Saad EB, Kuniyishi RR, Teixeira RA, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretrizes brasileiras de fibrilação atrial. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(4 Supl. 2):1-22.

Comparação de Duas Estratégias de Controle de Pressão Venosa Central na Prevenção de Fibrilação Atrial em Pós-Operatório de Revascularização do Miocárdio

Comparison of Two Central Venous Pressure Control Strategies to Prevent Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Grafting

Mario Augusto Cray da Costa, Wesley Lirani, Ana Caroline Wippich, Luana Lopes, Eduardo de Souza Tolentino, Beatriz Zampar, Marcelo Derbli Schafranski

Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa, PR – Brasil

Resumo

Fundamento: A fibrilação atrial (FA) ocorre em 10-40% dos pacientes submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica (RM), e eleva a mortalidade cardiovascular. Como o aumento dos átrios está associado ao aumento da incidência de FA, espera-se que pacientes com pressão venosa central (PVC) mais alta tenham maior distensão atrial, o que eleva a incidência dessa arritmia.

Objetivo: Comparar a incidência de FA em pós-operatório de RM, seguindo duas estratégias de controle de PVC.

Métodos: Estudo clínico randomizado controlado intervencionista. A amostra foi composta por 140 pacientes submetidos a RM entre 2011 e 2015. Os pacientes foram randomizados em dois grupos, G15 e G20, mantidos com PVC máxima de 15 cmH₂O e 20 cmH₂O, respectivamente.

Resultados: Foram incluídos 70 pacientes em cada grupo. A incidência da arritmia em G15 foi de 8,57% e, no G20, de 22,86%, com redução de risco absoluto de 14,28% e número necessário para tratar (NNT) de 7 ($p = 0,03$). Mortalidade (G15 = 5,71%; G20 = 11,42%; $p = 0,07$), tempo de internamento (G15 = 7,14 dias; G20 = 8,21 dias; $p = 0,36$), número de enxertos (medianas: G15 = 3, G2 = 2; $p = 0,22$) e uso de circulação extracorpórea (G15 = 67,10%; G20 = 55,70%; $p = 0,22$) mostraram-se estatisticamente semelhantes. A idade ($p = 0,04$) e o tempo de internamento ($p = 0,001$) foram significativamente maiores nos pacientes que desenvolveram FA nos dois grupos.

Conclusão: Manter a PVC com valores mais baixos nas primeiras 72h após a cirurgia de RM reduz o risco relativo de FA e pode ser uma ferramenta útil na prevenção da FA após RM. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(4):297-303)

Palavras-chave: Pressão Venosa Central; Fibrilação Atrial/prevenção; Revascularização do Miocárdio; Cuidados Pós Operatórios.

Abstract

Background: Atrial fibrillation (AF) takes place in 10-40% of patients undergoing coronary artery bypass grafting (CABG), and increases cardiovascular mortality. Enlargement of atrial chambers is associated with increased AF incidence, so patients with higher central venous pressure (CVP) are expected to have larger atrial distension, which increases AF incidence.

Objective: To compare post-CABG AF incidence, following two CVP control strategies.

Methods: Interventional, randomized, controlled clinical study. The sample comprised 140 patients undergoing CABG between 2011 and 2015. They were randomized into two groups, G15 and G20, with CVP maintained ≤ 15 cmH₂O and ≤ 20 cmH₂O, respectively.

Results: 70 patients were included in each group. The AF incidence in G15 was 8.57%, and in G20, 22.86%, with absolute risk reduction of 14.28%, and number needed to treat (NNT) of 7 ($p = 0.03$). Mortality (G15 = 5.71%; G20 = 11.42%; $p = 0.07$), hospital length of stay (G15 = 7.14 days; G20 = 8.21 days; $p = 0.36$), number of grafts (median: G15 = 3, G2 = 2; $p = 0.22$) and cardiopulmonary bypass use (G15 = 67.10%; G20 = 55.70%; $p = 0.22$) were statistically similar. Age ($p = 0.04$) and hospital length of stay ($p = 0.001$) were significantly higher in patients who developed AF in both groups.

Conclusion: Keeping CVP low in the first 72 post-CABG hours reduces the relative risk of AF, and may be useful to prevent AF after CABG. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(4):297-303)

Keywords: Central Venous Pressure; Atrial Fibrillation/prevention; Myocardial Revascularization; Postoperative Care.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Mario Augusto Cray da Costa •

Rua Coronel Bittencourt, 567. CEP 84010-290, Centro, Ponta Grossa, PR – Brasil

E-mail: drmarioaugusto@uol.com.br

Artigo recebido em 26/05/16; revisado em 03/06/16; aceito em 01/11/16.

DOI: 10.5935/abc.20170044

Introdução

A fibrilação atrial (FA) é uma arritmia que ocorre devido à ausência de despolarização ordenada, causando perda da capacidade de contração dos átrios. Está relacionada ao risco aumentado de acidente vascular cerebral (AVC) e de mortalidade.¹⁻³

A FA no pós-operatório de revascularização do miocárdio (FAPORM) ocorre em 5-40% dos pacientes, em geral entre o segundo e o quarto dia de pós-operatório (PO), com pico de incidência no segundo dia.^{3,4} A fisiopatologia é multifatorial e inclui estresse oxidativo, resposta inflamatória sistêmica, produção excessiva de catecolaminas, mudanças no tônus autonômico e na expressão de conexinas. Esses fatores promovem a dispersão refratária atrial, alteram sua condução elétrica e predispoem à arritmia.^{4,5}

Alguns fatores de risco estão relacionados à maior incidência de FAPORM: idade avançada, doença vascular periférica, doença pulmonar crônica, diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, cardiopatia valvar, aumento de átrio esquerdo, disfunção ventricular esquerda, histórico de FA ou infarto agudo do miocárdio (IAM) prévios, suspensão de fármacos beta-bloqueadores na fase pré-operatória, utilização de circulação extracorpórea (CEC) e aumento do tônus simpático no PO.^{6,7}

A FAPORM piora o estado hemodinâmico do paciente, devido ao aumento do risco de insuficiência cardíaca congestiva e eventos embólicos em longo prazo. O AVC é uma das principais complicações, observado em 2% dos pacientes operados. Além disso, foi associado com maior mortalidade intra-hospitalar e pior sobrevida em longo prazo.⁴⁻⁷ Essas complicações justificam a necessidade de introduzir medidas profiláticas para FAPORM.

O racional desta pesquisa baseia-se na seguinte hipótese: como o aumento do volume dos átrios associa-se ao aumento da incidência de FA,⁸ espera-se que pacientes com pressão venosa central (PVC) mais alta tenham maior distensão atrial e, consequentemente, maior incidência de FA, além de maior predisposição à congestão pulmonar, hipoxemia e edema da parede atrial, fatores que contribuem para aumento da arritmia. Assim, o controle da PVC poderia ser uma ferramenta útil na prevenção de FAPORM. Com o objetivo de testar essa hipótese, foi avaliada a incidência de FAPORM em pacientes submetidos à RM, sob duas estratégias de controle de PVC.

Objetivo

O objetivo deste trabalho é analisar se há diferença entre duas estratégias de controle de PVC (baseado na intenção de tratar) na incidência de FA em 48 a 72h de PO de RM, comparando dois grupos: G15 (PVC $\leq$ 15 cmH₂O) e G20 (PVC $\leq$ 20 cmH₂O), sendo FA o desfecho primário. O desfecho secundário foi comparar, entre os grupos, o tempo de internamento no PO e a mortalidade.

Métodos

Tipo de estudo

Trata-se de um estudo clínico, randomizado, controlado, intervencionista e prospectivo, realizado na Unidade de

Terapia Intensiva (UTI) da Santa Casa de Misericórdia de Ponta Grossa em parceria com a Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG). A análise foi realizada com informações coletadas pelos pesquisadores prospectivamente. Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa UEPG, segue os padrões da Declaração de Helsinki de 1975 e todos os pacientes incluídos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes do procedimento cirúrgico.

Crítérios de inclusão e exclusão

A amostra foi composta por pacientes submetidos à RM pelo serviço de Cirurgia Cardíaca da Santa Casa de Misericórdia de Ponta Grossa no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2015.

Foram excluídos pacientes com as seguintes características: submetidos à RM associada a outro procedimento; história de FA no pré-operatório; contraindicação em manter PVC abaixo dos valores preconizados (como hipertensão pulmonar grave); insuficiência renal crônica grave, determinada por ritmo de filtração glomerular $<$ 30 ml/min; disfunção ventricular esquerda grave; em uso de fármacos vasoativos em doses altas, como dopamina ou dobutamina $>$ 7mcg/kg/min ou noradrenalina $>$ 0,7mcg/kg/min; sem uso de betabloqueador ou estatina no pré-operatório ou sem reintrodução da dieta e após suspensão de fármaco vasoativo no PO; necessidade maior do que 20 ampolas de furosemida em 24 horas para manter os níveis de PVC.

Desfechos

Desfecho primário: aparecimento de FA em 48 a 72 horas de PO, vista ao cardioscópio de monitorização contínua e documentada com ECG de 12 derivações.⁹

Desfechos secundários: mortalidade hospitalar e tempo de internamento no PO.

Padronização dos grupos e coleta de dados

Os pacientes foram randomizados em dois grupos, por meio de sorteio: G15, com meta de PVC igual ou inferior a 15 cmH₂O; e G20, com PVC igual ou inferior a 20 cmH₂O. A estratégia de controle de PVC consistiu em medir a pressão de 2/2h durante 72 horas de PO, ou até a alta da UTI. O tempo mínimo de permanência na UTI foi de 48 horas. Toda vez que a PVC atingiu seu ponto de corte, foi administrada uma ampola endovenosa de furosemida, a partir da sexta hora, visto que nas primeiras 6 horas do PO há maior instabilidade hemodinâmica. Drogas vasoativas ou anti-hipertensivas foram utilizadas para manter pressão arterial média (PAM) de 60-100 mmHg. Comparou-se a incidência de FA entre os dois grupos, detectada por monitorização eletrocardiográfica contínua (cardioscópio) e confirmada por eletrocardiograma de 12 derivações.

Os seguintes dados foram coletados diariamente pelos pesquisadores: medidas de PVC, necessidade de furosemida, ocorrência de FA no período mínimo (48h) e máximo (72h) de PO, tempo de internamento e óbito hospitalar.⁹ Os dados de cirurgia e comorbidades foram coletados da ficha padrão de pré-operatório e PO dos pacientes como: idade, sexo, FA prévia, diabetes mellitus,

doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doença renal crônica, doença vascular periférica, função do ventrículo esquerda, IAM recente, uso de CEC e número de pontes.

Análise estatística

Foi realizada em duas etapas. Na primeira, foram comparadas, entre os grupos G15 e G20, as variáveis: idade, sexo, diabetes mellitus, DPOC, arteriopatia periférica, IAM recente nos últimos três meses antes da cirurgia, presença de disfunção ventricular esquerda moderada (fração de ejeção menor que 50% e maior que 35%), ritmo de filtração glomerular, incidência de FA, óbito hospitalar, dias de internamento no PO, número de enxertos e uso de CEC. As variáveis quantitativas foram apresentadas em mediana para os dados não paramétricos, ou média para os dados paramétricos e coeficiente de variação (CV). As variáveis qualitativas foram apresentadas em números absolutos e porcentagens. Na segunda etapa, os pacientes foram reagrupados em dois grupos sendo um dos que desenvolveram FA e o outro daqueles que não desenvolveram FA, comparando-se entre esses grupos as variáveis: idade, óbito hospitalar, dias de internamento no PO, número de enxertos, uso de CEC. A análise estatística dos mesmos foi realizada com auxílio do software MedCalc. Variáveis qualitativas foram avaliadas pelo teste exato de Fisher (bicaudado). Variáveis quantitativas tiveram a normalidade testada pelo teste de Shapiro-Wilk e, como os dados apresentaram distribuição não paramétrica, foram avaliadas pelo teste de Mann-Whitney (bicaudado). Para avaliar o tamanho de efeito, utilizou-se a redução do risco absoluto (RRA) e redução de risco relativo (RRR), para variáveis qualitativas, número necessário para tratar (NNT). Foi considerado estatisticamente significativo $p < 0,05$.

Resultados

A amostra foi composta por 140 pacientes randomizados em dois grupos, com 70 pacientes cada: G15, no qual foram mantidos com PVC igual ou inferior a 15 cmH₂O; e G20, com PVC igual ou inferior a 20 cmH₂O. A análise comparativa entre idade e sexo dos pacientes encontra-se na Tabela 1. A idade média dos grupos foi de 60 anos (CV = 0,17) em G15 e 63 anos (CV = 0,15) em G20 ($p = 0,6$). O sexo masculino predominou em ambos os grupos (G15 = 67,10%; e G20 = 81,43%; $p = 0,07$).

A análise das comorbidades (Tabela 2) não evidenciou diferenças estatísticas entre os grupos.

No período de 48-72 horas de PO, houve diferença estatística entre os grupos quanto à incidência de FA (Tabela 3). Em G15, 8,56% dos pacientes desenvolveram FA, em contraste com 22,86% daqueles no G20 ($p = 0,03$). A RRA foi de 14,28%

[intervalo de confiança de 95% (IC 95%): 2,14-26,28], e RRR de 62,50% (IC 95%: 9,79-84,41) e NNT igual a 7. O poder da amostra foi de 64,40%.

Ocorreram 4 óbitos hospitalares no G15, sendo 2 por sepse pulmonar e 2 por AVC. No G20, foram 8 óbitos hospitalares, sendo 5 por AVC, 2 por sepse pulmonar e 1 por sepse urinária. Não houve diferença estatística na mortalidade ($p = 0,07$). Também não houve diferença em relação a número de enxertos, uso de CEC e dias de internamento no PO.

Foram agrupados todos os pacientes que desenvolveram FA e analisadas as variáveis com relação a mortalidade, tempo de internamento, uso de CEC e número de enxertos (Tabela 4). A idade foi estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,04$), com média de 65,68 anos entre aqueles que desenvolveram FA e 60,73 nos pacientes sem FA. O tempo de internamento mostrou-se significativo ($p = 0,0012$) entre os pacientes com FA, com média de 10,22 dias (CV = 0,70). As demais variáveis mostraram-se estatisticamente semelhantes.

Discussão

Este estudo comparou a incidência de FA nas primeiras 72 horas de PO de RM usando duas estratégias de controle de PVC, com base na intenção de tratar, ou seja, o uso de diurético teve por objetivo manter a PVC abaixo dos limites de corte. Pacientes com a estratégia de manter a PVC menor ou igual a 15 cmH₂O, nesse período, apresentaram menor incidência de FA se comparados aos pacientes que mantiveram controle da PVC menor ou igual a 20 cmH₂O (8,56% vs. 22,86%; $p = 0,03$). Medidas de tamanho de efeito mostraram-se relevantes: a RRA do grupo G15 foi de 12,12%, equivalendo a um NNT de 7, ou seja, 1 a cada 7 pacientes se beneficiou do controle da PVC menor ou igual a 15 no PO de RM, sugerindo que manter essa medida controlada de PVC pode ser efetiva na redução da incidência da arritmia. A incidência de FA em ambos os grupos separadamente, assim como a incidência de FA em toda a amostra (15,71%), assemelham-se às documentadas na literatura (5-40%).⁴ A PVC foi medida com monitor em mmHg e em coluna de água; optou-se por usar a medida em coluna de água tendo em vista que alguns pacientes permaneceram apenas 24 horas com a monitorização em mmHg. Nos pacientes estáveis após 24 horas, é rotina do serviço retirar a monitorização de pressão arterial invasiva, passando a PVC a ser controlada só em coluna de água.

A FA no PO eleva o risco de AVC isquêmico, taquicardia ventricular, fibrilação ventricular, hipotensão e insuficiência cardíaca.³⁻⁷ A FA em PO de RM está associada ao aumento do tempo de internamento PO e aumento da mortalidade

Tabela 1 – Idade e sexo dos pacientes nos dois grupos estudados (G15: PVC mantida ≤ 15 cmH₂O; e G20: CVP mantida ≤ 20 cmH₂O)

Variável	G15 (n = 70)	G20 (n = 70)	p
Idade, média (CV)	60 (0,17)	63 (0,15)	0,6 †
Sexo masculino, n (%)	47 (67,1)	57 (81,43)	0,07*

(*) Teste exato de Fisher (bicaudado); (†) Teste de Mann-Whitney (bicaudado); PVC: pressão venosa central; CV: coeficiente de variação.

Tabela 2 – Comorbidades avaliadas nos dois grupos estudados (G15: PVC mantida ≤ 15 cmH₂O; e G20: CVP mantida ≤ 20 cmH₂O)

Variável	G15 (n = 70)	G20 (n = 70)	p
Diabetes mellitus, n (%)	18 (25,71)	25 (35,71)	0,07*
DPOC, n (%)	10 (14,28)	11 (15,71)	1,00*
Arteriopatia periférica, n (%)	7 (10,00)	12 (17,14)	0,27*
IAM recente prévio, n (%)	28 (40)	23 (32,85)	0,48*
DVE (FE < 50%), n (%)	8 (11,42)	16 (22,85)	0,11*
Função renal (RFG), ml/min (CV)	85,78 (0,37)	88,32 (0,49)	0,48 †

(*)Teste exato de Fisher (bicaudado); (†)Teste de Mann-Whitney (bicaudado); PVC: pressão venosa central; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; IAM: infarto agudo do miocárdio; DVE: disfunção ventricular esquerda; FE: fração de ejeção; RFG: ritmo de filtração glomerular; CV: coeficiente de variação.

Tabela 3 – Comparação de fibrilação atrial em 72 horas de pós-operatório, óbito hospitalar, tempo de internamento após revascularização do miocárdio, número de enxertos e uso de circulação extracorpórea entre pacientes com controle de PVC ≤ 15 cmH₂O (G15) e PVC ≤ 20 cmH₂O (G20)

Variável	G15 (n = 70)	G20 (n = 70)	p
Fibrilação atrial, n (%)	6 (8,57)	16 (22,86)	0,03*
Óbito hospitalar, n (%)	4 (5,71)	8 (11,42)	0,07*
Dias de internamento, média (CV)	7,14 (0,70)	8,21 (0,68)	0,36†
Enxertos, mediana	3	2	0,22 †
Circulação extracorpórea, n (%)	47 (67,10)	39 (55,70)	0,22*

(*)Teste exato de Fisher (bicaudado); (†)Teste de Mann-Whitney (bicaudado); PVC: pressão venosa central; CV: coeficiente de variação.

Tabela 4 – Comparação de idade, mortalidade, tempo de internamento, número de enxertos e uso de circulação extracorpórea entre pacientes que desenvolveram fibrilação atrial (FA) e pacientes que não desenvolveram FA

Variável	Com FA (n = 22; 15,17%)	Sem FA (n = 118; 84,29%)	p
Idade, média (CV)	65,68 (0,15)	60,73 (0,16)	0,04
Óbito hospitalar, n (%)	2 (5,71%)	10 (11,42%)	1,00*
Dias de internamento, média (CV)	10,22 (0,70)	7,20 (0,67)	0,001†
Enxertos, mediana	2	2	0,69†
Circulação extracorpórea, n (%)	12 (54,55)	74 (62,71)	0,48*

(*)Teste exato de Fisher (bicaudado); (†)Teste de Mann-Whitney (bicaudado); CV: coeficiente de Variação.

hospitalar.⁶ Sobral et al.⁹ revelaram que o tempo de internamento entre os pacientes com FA foi maior (média de 16,4 dias; $p = 0,004$), contudo não estabeleceram se a FA foi a causa da hospitalização prolongada ou se um indicativo de gravidade em pacientes mais críticos; mostraram ainda um pico de incidência média de 2,6 dias (mediana de 2 dias). Da Silva et al.¹⁰ mostraram que a média de internamento em pacientes que desenvolveram FA após cirurgia cardíaca foi de 16,9 dias ($p = 0,001$). Nessa amostra, o tempo de internamento mostrou-se significativamente maior nos pacientes com FA ($p = 0,0012$). Não foi avaliado o pico de incidência em relação ao tempo, porém o período que compreende o estudo da amostra (72 horas) está dentro do tempo previsto, conforme a literatura, para maior incidência dessa arritmia.^{5,9,10} A taxa de mortalidade encontrada

por Sobral et al.⁹ em 1 ano de PO foi de 4,7% ($n = 109$; $p = 0,001$) para pacientes que desenvolveram FA, com taxa de reinternamento em 30 dias de 7,6% ($n = 168$; $p = 0,004$) e reinternamento em 1 ano de 18,7% ($n = 417$; $p = 0,004$). Nesta amostra foram avaliados a mortalidade hospitalar e o tempo de internamento, tendo sido ligeiramente maiores no G20, mas sem diferença estatística.

O conhecimento dos fatores de risco que levam à FA no PO de RM tem grande importância. Possibilita a utilização de medidas profiláticas, com o intuito de reduzir a incidência dessa arritmia, assim como de suas complicações.^{11,12}

Alguns fatores de risco para desenvolvimento de FA foram demonstrados na literatura. A idade acima de 65 anos^{9,10} é descrita como um dos fatores de risco mais importantes.⁷⁻¹²

A idade está associada a alterações na estrutura do miocárdio por processos degenerativos (fibrose e dilatação), que provocam ausência de período refratário efetivo, dispersão da refratariedade e da condução e automaticidade anormal.⁴⁻⁷ A idade avançada também está relacionada a aumento da mortalidade hospitalar.⁹ Em nosso estudo, a média de idade foi de 60 anos no G15 e de 63 anos no G20, não havendo diferença estatística ($p = 0,07$). A idade foi significativa na análise entre os pacientes que desenvolveram FA em relação àqueles que não desenvolveram FA ($p = 0,04$). O grupo que desenvolveu FA teve média de aproximadamente 66 anos, resultado semelhante ao encontrado na literatura.^{9,10}

Diabetes mellitus leva a alterações metabólicas, como aumento do estresse oxidativo, elevação dos níveis de ácidos graxos livres e inflamação tecidual crônica. Essas alterações resultam em mudanças na estrutura e na condução elétrica dos átrios e contribui para o desenvolvimento de FA no PO.^{5,13} Nesta amostra, a prevalência de diabetes mellitus foi semelhante entre os grupos ($p = 0,07$).

A doença arterial obstrutiva periférica associa-se à gravidade do perfil clínico do paciente e às comorbidades que predispoem ao aparecimento da FA em PO de cirurgia cardíaca.^{9,14} O estudo de El-Chami et al.¹⁴ identificou a arteriopatia periférica como um dos fatores de risco para FA, considerando-a preditor independente para mortalidade. Em nosso estudo, a prevalência de doença arterial obstrutiva periférica apresentou semelhança estatística entre os grupos.

Outras condições associadas ao desenvolvimento de FA no PO de RM são DPOC,^{9,12,15} insuficiência renal crônica,^{9,12} IAM prévio^{10,12} e disfunção ventricular esquerda.^{16,17} Esses fatores de risco tiveram prevalência semelhante entre os dois grupos.

A quantidade de enxertos realizados durante a cirurgia e a utilização de CEC são também apontadas como fatores de risco,⁷ porém com algum grau de divergência entre diferentes autores.^{9,10,14-19} A CEC é uma técnica invasiva e está relacionada à isquemia atrial e ao desencadeamento da resposta inflamatória no PO de cirurgias cardíacas.^{7,20} Não foram encontradas diferenças estatísticas entre os grupos de estudo em relação a esses parâmetros.

Algumas estratégias de prevenção da FA no PO de RM foram desenvolvidas, especialmente por meio da profilaxia farmacológica. Os betabloqueadores são os fármacos de escolha, pois reduzem significativamente a incidência de FA e estão relacionados com menor morbimortalidade PO.^{4,6,7,21} É a classe farmacológica mais estudada e utilizada com essa finalidade, especialmente pelo controle que exerce sobre o aumento do tônus simpático em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca.^{4,6} O uso de betabloqueadores está indicado para todos os pacientes submetidos a RM, exceto se houver contraindicações.^{4,7,21} A profilaxia com amiodarona e magnésio endovenoso é recomendada quando há contraindicação ao uso de betabloqueadores.²² Em estudos mais antigos, o uso de estatinas no pré-operatório e PO era considerado relevante para a prevenção de FA após RM. A ação desses fármacos consiste em diminuir a inflamação de pacientes com doença arterial coronariana. Em uma meta-análise, Zheng et al.²³ demonstraram que a terapia com estatina reduziu significativamente a

incidência de FA e o tempo de permanência no hospital. O estudo de Bockeria et al.²⁴ demonstrou que pacientes que receberam estatina antes da cirurgia de RM tiveram maiores benefícios na prevenção de FA precoce do que os que não receberam. Porém, ainda há controvérsias na literatura. Em uma meta-análise recente,²⁵ os autores concluíram que a terapia com estatina no PO não previne a FA em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca eletiva. Em nosso serviço, o uso de betabloqueadores e estatinas mantém-se no pré-operatório e é reintroduzido com a dieta em geral no primeiro dia de PO. Se o paciente estiver em uso de dobutamina ou noradrenalina, o betabloqueador é introduzido após suspensão do fármaco vasoativo.

A PVC é um importante preditor de mortalidade precoce, independente do débito cardíaco e de outras condições clínicas variáveis, principalmente nas primeiras 6 horas de PO, devido à instabilidade hemodinâmica.²⁶ O objetivo do controle rigoroso da PVC é mensurar a pressão à qual os átrios são submetidos, levando em conta o volume intravascular. O resultado da sobrecarga volumétrica intravascular é a hipertensão, dilatação e redução da contração atrial, devido ao estiramento das fibras musculares cardíacas. Porém, é reversível com a administração de diuréticos.²⁶⁻²⁸ Kalus et al.²⁹ demonstraram que o controle hemodinâmico baseado na administração de grandes quantidades de fluidos é responsável pelo aumento da pressão intra-atrial e pode representar um fator desencadeante de FA no PO de cirurgia cardiorádica. Observaram que os pacientes de cirurgia cardiorádica que desenvolveram FA receberam aproximadamente 1 litro de fluidos a mais que aqueles que não desenvolveram a arritmia, sendo essa diferença mais significativa no segundo dia de PO ($p = 0,04$). O fator limitante para o estudo foi a falta de documentação do aumento de pressão e volume atrial após a cirurgia.

A sobrecarga de volume intravascular provoca uma dispersão anormal do período refratário do átrio, devido ao aumento de volume e pressão intra-atrial. Dessa forma, o átrio torna-se mais vulnerável ao desenvolvimento de FA.^{11,15,30,31} O estudo de Hwang et al.³¹ sugeriu que o volume intravascular é um importante parâmetro, assim como a gasometria arterial, a hemoglobina e o potássio sérico, a serem verificados quando há FA em PO de RM, pois pode esclarecer as causas reversíveis dessa arritmia. Silva et al.¹⁰ demonstraram que o excesso de balanço hídrico nas primeiras 24 horas de PO é também um fator de risco para a FA após RM. Os autores relacionaram a congestão pulmonar como fator desencadeante de arritmia. No estudo de Koletsis et al.¹⁵, houve relação entre o balanço hídrico positivo, refletindo o excesso de volume intravascular, e a ocorrência de FA em PO de RM. O balanço hídrico positivo também foi apontado como responsável pelo aumento da pressão atrial esquerda e da congestão pulmonar, levando à hipóxia.

O aumento do volume atrial esquerdo identificado na fase pré-operatória predispoem ao desenvolvimento de FA após cirurgia cardíaca. Wang et al.³² demonstraram que o índice de expansão do átrio esquerdo foi associado com mortalidade intra-hospitalar e FA no PO de RM, sendo um fator de risco independente. Osranek et al.¹⁶ encontraram que o

aumento acima de 32 ml/m² no volume ventricular esquerdo aumenta em 5 vezes o risco de desenvolver FA, como um fator independente de idade e outros parâmetros cirúrgicos. Patel et al.³³ encontraram que a cada 5 mm de aumento do átrio esquerdo, visto por meio do ecocardiograma, aumenta o risco de FA em 39%. Sanfilippo et al.³⁰ chegaram à conclusão de que a manutenção do ritmo sinusal previne a progressão da hipertrofia do átrio esquerdo e previne seus efeitos adversos. Maceira et al.³⁴ estudaram as dimensões do átrio direito por meio da ressonância nuclear magnética. Os melhores indicadores independentes de aumento de volume atrial foram a área maior que 16 cm²/m² e o diâmetro longitudinal maior que 3,5 cm/m². O presente estudo não avaliou o volume atrial esquerdo na fase pré-operatória, pois nem todos os pacientes foram submetidos ao exame ecocardiográfico antes da cirurgia.

Nesta série, o controle da PVC abaixo de 15 cmH₂O demonstrou importância para a prevenção do desenvolvimento de FA após RM, comparado com o controle abaixo de 20 cmH₂O. Obteve-se um poder estatístico da amostra satisfatório, com 66,70%; contudo, há necessidade de mais estudos, com maiores amostras, para autenticar essa conduta como medida profilática para a FA no PO de cirurgia cardíaca. Os dados presentes neste estudo sugerem que há vantagem em se fazer um controle mais rigoroso da PVC, a fim de evitar sobrecargas volumétricas excessivas. Não foi avaliada a mortalidade após alta, nem o aparecimento de FA após esse período. Em outro estudo já publicado,³⁵ estes autores demonstraram que manter o controle rigoroso da PVC pode prevenir FA após RM, comparado com o grupo controle sem o controle da PVC. A estratégia mostrou-se muito benéfica (NNT = 7) nesta amostra relativamente pequena (140 pacientes) em estudo de um único centro.

Estudos com maior número de pacientes e multicêntrico, com poder de avaliar não só incidência de FA, mas também mortalidade e aumento de custos com maior tempo de

internamento, são necessários para melhor avaliar essa modalidade de tratamento. Por outro lado, vale ressaltar que não houve nenhum prejuízo para os pacientes com uso de diurético, não houve aumento de insuficiência renal ou instabilidade hemodinâmica, além de se tratar de estratégia de baixíssimo custo. Sendo assim, o controle da PVC pode servir como método complementar na profilaxia da FA no PO de RM.

Conclusão

O controle da PVC como meta abaixo de 15 cmH₂O, mantido nas primeiras 48-72 horas de PO, é capaz de reduzir a incidência de FA no PO de RM. A cada 7 pacientes, 1 se beneficia dessa estratégia.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Costa MAC, Lirani W, Wippich AC, Schafranski MD; Obtenção de dados, Análise estatística, Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Costa MAC, Lirani W, Wippich AC, Lopes L, Tolentino ES, Zampar B, Schafranski MD; Obtenção de financiamento: Costa MAC, Lirani W, Schafranski MD.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

- Magalhães LP, Figueiredo MJO, Cintra FD, Saas EB, Keniyishi RR, Teixeira RA et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(4 supl.2):1-22.
- January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cleveland JC, Cigarroa JE, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130(23):199-267.
- Bhatt HV, Fischer GW. Atrial fibrillation: pathophysiology and therapeutic options. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015; 29(5):1333-40.
- Mostafa A, EL-Haddad MA, Shenoy M, Tuliani T. Atrial fibrillation post cardiac bypass surgery. *Avicenna J Med*. 2012;2(3):65-70.
- Echahidi N, Pibarot P, O'Hara G, Mathieu P. Mechanisms, prevention, and treatment of atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(8):793-801.
- Lomivorotov VV, Efremov SM, Pokushalov EA, Karaskov AM. New-onset atrial fibrillation after cardiac surgery: pathophysiology, prophylaxis, and treatment. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016;30(1):200-16.
- Ferro CR, Oliveira DC, Nunes FP, Piegas LS. Fibrilação atrial no pós-operatório de cirurgia cardíaca. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(1):59-63.
- Chelazzi C, Villa G, De Gaudio AR. Postoperative atrial fibrillation. *ISRN Cardiol*. 2011; 203179.
- Sobral MLP, Barbieri LR, Gerônimo GMS, Trompieri DF, Souza TA, Rocca JMG, et al. Impacto postoperative atrial fibrillation after coronary artery by-pass grafting in ICU stay and readmission rates. *RELAMPA Rev Lat.-Am. Marcapasso Arritm*. 2013;26(3):137-43.
- Silva RG, Lima GG, Laranjeira ACAR, Pereira E, Rodrigues R. Risk factors, morbidity, and mortality associated with atrial fibrillation in the postoperative period of cardiac surgery. *Arq Bras Cardiol*; 2004;83(2):99-104.
- Raiten JM, Ghadimi K, Augoustides JG, Ramakrishna H, Patel PA, Weiss SJ, et al. Atrial fibrillation after cardiac surgery: clinical update on mechanisms and prophylactic strategies. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 29(3):806-16.
- Oliveira DC, Ferro CR, Oliveira JB, Prates GJ, Torres A, Egito ES, et al. Post-operative atrial fibrillation following coronary artery by-pass graft: clinical factors associated with in-hospital death. *Arq Bras Cardiol*. 2007;89(1):16-21.

13. Thorén E, Hellgren L, Ståhle E. High incidence of atrial fibrillation after coronary surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016;22(2):176-80.
14. El-Chami MF, Kilgo PD, Elfstrom KM, Halkos M, Thourani V, Lattouf OM, et al. Prediction of new onset atrial fibrillation after cardiac revascularization surgery. *Am J Cardiol*. 2012;110(5):649-54.
15. Koletsis EN, Prokakis C, Crockett JR, Dedeilias P, Panagiotou M, Panagopoulos N, et al. Prognostic factors of atrial fibrillation following elective coronary artery bypass grafting: the impact of quantified intraoperative myocardial ischemia. *J Cardiothorac Surg*. 2011;6:127.
16. Osranek M, Fatema K, Qaddoura F, Al-Saileek A, Barnes ME, Bailey KR, et al. Gersh BJ, Tsang TS, Zehr KJ, Seward JB. Left atrial volume predicts the risk of atrial fibrillation after cardiac surgery: a prospective study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(4):779-86.
17. Lee YS, Hyun DW, Jung BC, Cho YK, Lee SH, Shin DG, et al. Left atrial volume index as a predictor for occurrence of atrial fibrillation after ablation of typical atrial flutter. *J Cardiol*. 2010;56(3):348-53.
18. Lotfi A, Wartak S, Sethi P, Carbj J, Giugliano GR. Postoperative atrial fibrillation is not associated with an increased risk of stroke or the type and number of grafts: a single-center retrospective analysis. *Clin Cardiol*. 2011;34(12):787-90.
19. Mariscalco G, Musumeci F, Banach M. Factors influencing post-coronary artery bypass grafting atrial fibrillation episodes. *Kardiol Pol*. 2013;71(11):1115-20.
20. Tadic M, Ivanovic B, Zivkovic N. Predictors of atrial fibrillation following coronary artery bypass surgery. *Med Sci Monit*. 2011;17(1):CR48-55.
21. Koniari I, Apostolakis E, Rogkakou C, Baikoussis NG, Dougenis D. Pharmacologic prophylaxis for atrial fibrillation following cardiac surgery: a systematic review. *J Cardiothorac Surg*. 2010;5:121.
22. Frendl G, Sodickson AC, Chung MK, Waldo AL, Gersh BJ, Tesdale JE, et al. 2014 AATS Guidelines for the prevention and management of peri-operative atrial fibrillation and flutter (POAF) for thoracic surgical procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;14(3):153-93.
23. Zheng H, Xue S, Hu ZL, Shan JG, Yang WG. The use of statins to prevent postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a meta-analysis of 12 studies. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2014;64(3):285-92.
24. Bockeria OL, Akhobekov AA, Shvartz VA, Kudzoeva ZF. Efficacy of Statin Therapy in the Prevention of Atrial Fibrillation in Early Postoperative Period after Coronary Artery Bypass Grafting. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 2015;(3):273-8.
25. Zheng Z, Jayaram R, Jiang L, Emberson J, Zhao Y, Li Q, et al. Perioperative rosuvastatin in cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2016;(374):1744-53.
26. Williams JB, Peterson ED, Wojdyla D, Harskamp R, Southerland KW, Ferguson TB, et al. Central venous pressure after coronary artery bypass surgery: does it predict postoperative mortality or renal failure? *J Crit Care*. 2014;29(6):1006-10.
27. Arrigo M, Bettex D, Rudiger A. Management of atrial fibrillation in critically ill patients. *Crit Care Res Pract*. 2014;840615.
28. Sibley S, Muscedere J. New-onset atrial fibrillation in critically ill patients. *Can Respir J*. 2015;22(3):179-82.
29. Kalus JS, Caron MF, White CM, Mather JF, Gallagher R, Boden WE, et al. Impact of fluid balance on incidence of atrial fibrillation after cardiothoracic surgery. *Am J Cardiol*. 2004;94(11):1423-5.
30. Sanfilippo AJ, Abascal VM, Sheehan M, Oertel LB, Harrigan P, Hughes RA, et al. Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation: a prospective echocardiographic study. *Circulation*. 1990;82(3):792-7.
31. Hwang HY, Park S, Kim HK, Kim YJ, Kim KB. Early restoration of atrial contractility after new-onset atrial fibrillation in off-pump coronary revascularization. *Ann Thorac Surg*. 2013;95(2):520-4.
32. Wang WH, Hsiao SH, Lin KL, Wu CJ, Kang PL, Chiou KR. Left atrial expansion index for predicting atrial fibrillation and in-hospital mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg*. 2012;93(3):796-803.
33. Patel DA, Lavie CJ, Milani RV, Shah S, Gilliland Y. Clinical implications of left atrial enlargement: a review. *Ochsner J*. 2009;9(4):191-6.
34. Maceira AM, Cosin-Sales J, Roughton M, Prasad SK, Pennell DJ. Reference right atrial dimensions and volume estimation by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15(1):29.
35. Costa MAC, Wippich AC, Schafranski MD, Zampar B, Tolentino ES, Lirani W. Efeito do controle da pressão venosa central na ocorrência de fibrilação atrial após revascularização do miocárdio: estudo caso-controle. *RELAMPA Rev. Lat.-Am. Marcapasso Arritm*. 2014;27(3):129-35.

Um Modelo Multivariado para Predição de Doença Coronariana Obstrutiva em Pacientes com Dor Torácica Aguda: Desenvolvimento e Validação

A Multivariate Model for Prediction of Obstructive Coronary Disease in Patients with Acute Chest Pain: Development and Validation

Luis Cláudio Lemos Correia,^{1,2} Maurício Cerqueira,¹ Manuela Carvalhal,¹ Felipe Ferreira,¹ Guilherme Garcia,² André Barcelos da Silva,¹ Nicole de Sá,¹ Fernanda Lopes,¹ Ana Clara Barcelos,¹ Márcia Noya-Rabelo^{1,2}

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública;¹ Hospital São Rafael;² Salvador, BA – Brasil

Resumo

Fundamento: Atualmente, não existe um modelo multivariado validado para prever a probabilidade de doença coronariana obstrutiva em pacientes com dor torácica aguda.

Objetivo: Desenvolver e validar um modelo multivariado para prever doença arterial coronariana (DAC) com base em variáveis avaliadas à admissão na unidade coronariana (UC) devido a dor torácica aguda.

Métodos: Foram estudados um total de 470 pacientes, 370 utilizados como amostra de derivação e os subsequentes 100 pacientes como amostra de validação. Como padrão de referência, a angiografia foi necessária para descartar DAC (estenose $\geq 70\%$), enquanto a angiografia ou um teste não invasivo negativo foi utilizado para confirmar a doença. Foram testadas como preditoras 13 variáveis basais relacionadas à história médica, 14 características de desconforto torácico e oito variáveis relacionadas ao exame físico ou testes laboratoriais.

Resultados: A prevalência de DAC foi de 48%. Por regressão logística, seis variáveis permaneceram como preditoras independentes de DAC: idade, gênero masculino, alívio com nitrato, sinais de insuficiência cardíaca, e eletrocardiograma e troponina positivos. A área sob a curva (*area under the curve*, AUC) deste modelo final foi de 0,80 (intervalo de confiança de 95% [IC95%] = 0,75 – 0,84) na amostra de derivação e 0,86 (IC95% = 0,79 – 0,93) na amostra de validação. O teste de Hosmer-Lemeshow indicou uma boa calibração em ambas as amostras ($p = 0,98$ e $p = 0,23$, respectivamente). Em comparação com o modelo básico contendo eletrocardiograma e troponina, o modelo completo ofereceu um incremento na AUC de 0,07 tanto na amostra de derivação ($p = 0,0002$) quanto na de validação ($p = 0,039$). A melhoria na discriminação integrada foi de 0,09 nas amostras de derivação ($p < 0,001$) e validação ($p < 0,0015$).

Conclusão: Um modelo multivariado foi derivado e validado como uma ferramenta acurada para estimar a probabilidade pré-teste de DAC em pacientes com dor torácica aguda. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(4):304-314)

Palavras-chave: Doença Arterial Coronariana; Métodos; Dor no Peito; Modelos Estatísticos; Angiografia Coronária; Troponina; Eletrocardiografia.

Abstract

Background: Currently, there is no validated multivariate model to predict probability of obstructive coronary disease in patients with acute chest pain.

Objective: To develop and validate a multivariate model to predict coronary artery disease (CAD) based on variables assessed at admission to the coronary care unit (CCU) due to acute chest pain.

Methods: A total of 470 patients were studied, 370 utilized as the derivation sample and the subsequent 100 patients as the validation sample. As the reference standard, angiography was required to rule in CAD (stenosis $\geq 70\%$), while either angiography or a negative noninvasive test could be used to rule it out. As predictors, 13 baseline variables related to medical history, 14 characteristics of chest discomfort, and eight variables from physical examination or laboratory tests were tested.

Results: The prevalence of CAD was 48%. By logistic regression, six variables remained independent predictors of CAD: age, male gender, relief with nitrate, signs of heart failure, positive electrocardiogram, and troponin. The area under the curve (AUC) of this final model was 0.80 (95% confidence interval [95%CI] = 0.75 – 0.84) in the derivation sample and 0.86 (95%CI = 0.79 – 0.93) in the validation sample. Hosmer-Lemeshow's test indicated good calibration in both samples ($p = 0.98$ and $p = 0.23$, respectively). Compared with a basic model containing electrocardiogram and troponin, the full model provided an AUC increment of 0.07 in both derivation ($p = 0.0002$) and validation ($p = 0.039$) samples. Integrated discrimination improvement was 0.09 in both derivation ($p < 0.001$) and validation ($p < 0.0015$) samples.

Conclusion: A multivariate model was derived and validated as an accurate tool for estimating the pretest probability of CAD in patients with acute chest pain. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(4):304-314)

Keywords: Coronary Artery Disease; Methods; Chest Pain; Models Statistical; Coronary Angiography; Troponin; Electrocardiography.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Luis Cláudio Lemos Correia •

Av. Princesa Leopoldina, 19/402. CEP 40150-080, Graça, Salvador, BA - Brasil

E-mail: lccorreia@cardiol.br; lccorreia@terra.com.br

Artigo recebido em 14/06/16; revisado em 08/08/16; aceito em 04/11/16.

DOI: 10.5935/abc.20170037

Introdução

A dor torácica aguda é uma das causas mais comuns de visitas a departamentos de emergência. Uma vez que esta dor pode representar uma manifestação clínica de isquemia cardíaca, a alta do paciente é normalmente condicionada a um teste negativo para doença arterial coronariana (DAC) obstrutiva.¹ No entanto, a eficiência desta estratégia defensiva é contestada por um baixo rendimento dos testes cardíacos, uma vez que apenas uma parte dos pacientes acaba apresentando DAC obstrutiva e uma parte ainda menor precisará de revascularização.² Além disso, a realização de testes de rotina não é suportada por evidência de efeito benéfico³ e pode ter consequências não intencionais: excesso de diagnóstico e de tratamento de doença coronariana não relacionada aos sintomas, hospitalização prolongada, procedimentos invasivos desnecessários por resultados falso-positivos de testes e aumento de despesas médicas.⁴

Com isto, uma abordagem mais racional seria indicar testes adicionais com base em probabilidade pré-teste. Tradicionalmente, esta avaliação pré-teste é restrita ao eletrocardiograma e marcadores de necrose. No entanto, o uso de um modelo multivariado tem o potencial de melhorar a acurácia e fornecer uma faixa mais contínua de probabilidades. A fim de desenvolver e validar um modelo multivariado para prever DAC com base em variáveis avaliadas no momento da admissão na unidade coronariana, 370 pacientes consecutivos foram estudados. Trinta e cinco variáveis foram testadas como candidatas preditoras de DAC obstrutiva a fim de gerar um modelo final que foi subsequentemente validado em uma amostra de 100 pacientes.

Métodos

Seleção da amostra

Durante um período de 30 meses consecutivos, todos os pacientes admitidos na unidade coronariana do nosso hospital foram incluídos no estudo. As admissões ocorreram sempre que o julgamento médico reconheceu qualquer chance de uma etiologia coronariana, independentemente do eletrocardiograma ou troponina. O único critério de exclusão foi a recusa do paciente em participar. Como definido *a priori*, os primeiros 370 pacientes foram utilizados como amostra de derivação e os 100 pacientes seguintes como amostra de validação. O estudo foi aprovado por um comitê de revisão institucional e todos os sujeitos deram consentimento informado para participar do estudo.

Preditores de DAC obstrutiva

À admissão no momento basal, três conjuntos de variáveis foram registrados como candidatos à predição de DAC obstrutiva. O primeiro foi composto por 13 variáveis relacionadas à história médica, como idade, gênero, história prévia de DAC, fatores de risco para DAC e comorbidades; o segundo incluiu 14 características de desconforto torácico e o terceiro foi composto por oito variáveis relacionadas ao exame físico ou a testes básicos de admissão, incluindo sinais

físicos e radiológicos de insuficiência cardíaca esquerda, alterações isquêmicas ao eletrocardiograma (inversão da onda T ≥ 1 mm ou desvio dinâmico de ST $\geq 0,5$ mm), troponina positiva ($> 99^{\circ}$ percentil da população geral; Ortho-Clinical Diagnostics, Rochester, NY, EUA), fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP, ensaio fluorescente ligado à enzima, Biomérieux, França), proteína C reativa ultrasensível (PCR; nefelometria, Dade-Behring, EUA), contagem de células brancas, glicose plasmática e hemoglobina. Os exames laboratoriais foram realizados em plasma coletado à apresentação na sala de emergência. A história médica e as características da dor torácica foram registradas por três investigadores (M.C., A.M.C. e R.B.) treinados para entrevistar os pacientes de forma sistemática, a fim de diminuir a ocorrência de viés e melhorar a reprodutibilidade. Sinais radiológicos de falência ventricular e eletrocardiograma foram interpretados pelo mesmo investigador sênior (L.C.).

Definição de desfechos

O desfecho primário a ser previsto pelo modelo foi o diagnóstico de DAC obstrutiva, definido por testes subsequentes realizados durante a internação. Os dados dos desfechos foram coletados por três investigadores (M.C., A.M.C. e R.B.) e julgados por um quarto investigador (L.C.). Para a avaliação diagnóstica, os pacientes foram submetidos a angiografia coronariana invasiva ou teste provocativo não invasivo (ressonância magnética nuclear de perfusão e tomografia computadorizada por emissão de fóton único ou ecocardiografia de estresse com dobutamina), a critério do cardiologista assistente. No caso de um teste não invasivo positivo, os pacientes realizavam angiografia para confirmação. Com base neste algoritmo diagnóstico, a DAC obstrutiva foi definida como uma estenose $\geq 70\%$ à angiografia. Um teste não invasivo normal (tamanho do defeito isquêmico $< 5\%$ do miocárdio ventricular esquerdo) indicou a ausência de DAC obstrutiva e nenhum teste adicional foi necessário. Independentemente de testes coronarianos, os pacientes foram classificados como apresentando ou não DAC obstrutiva se um dos seguintes diagnósticos dominantes era confirmado por imagem: pericardite, embolia pulmonar, dissecção aórtica ou pneumonia. Secundariamente, o modelo foi testado para a predição de morte dentro de 30 dias da admissão.

Análise estatística

A análise estatística está representada na Figura 1. A amostra inicial de 370 pacientes consecutivos foi utilizada para derivação do modelo. Em primeiro lugar, associações univariadas entre DAC obstrutiva e características basais foram testadas pelo teste *t* de Student não pareado para variáveis numéricas e teste do qui-quadrado de Pearson para variáveis categóricas. As variáveis numéricas sem distribuição normal foram expressas por mediana e intervalo interquartil e comparadas pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney. Em segundo lugar, variáveis com um valor de $p < 0,10$ na análise univariada foram incluídas na análise de regressão logística multivariada para a predição de DAC obstrutiva.

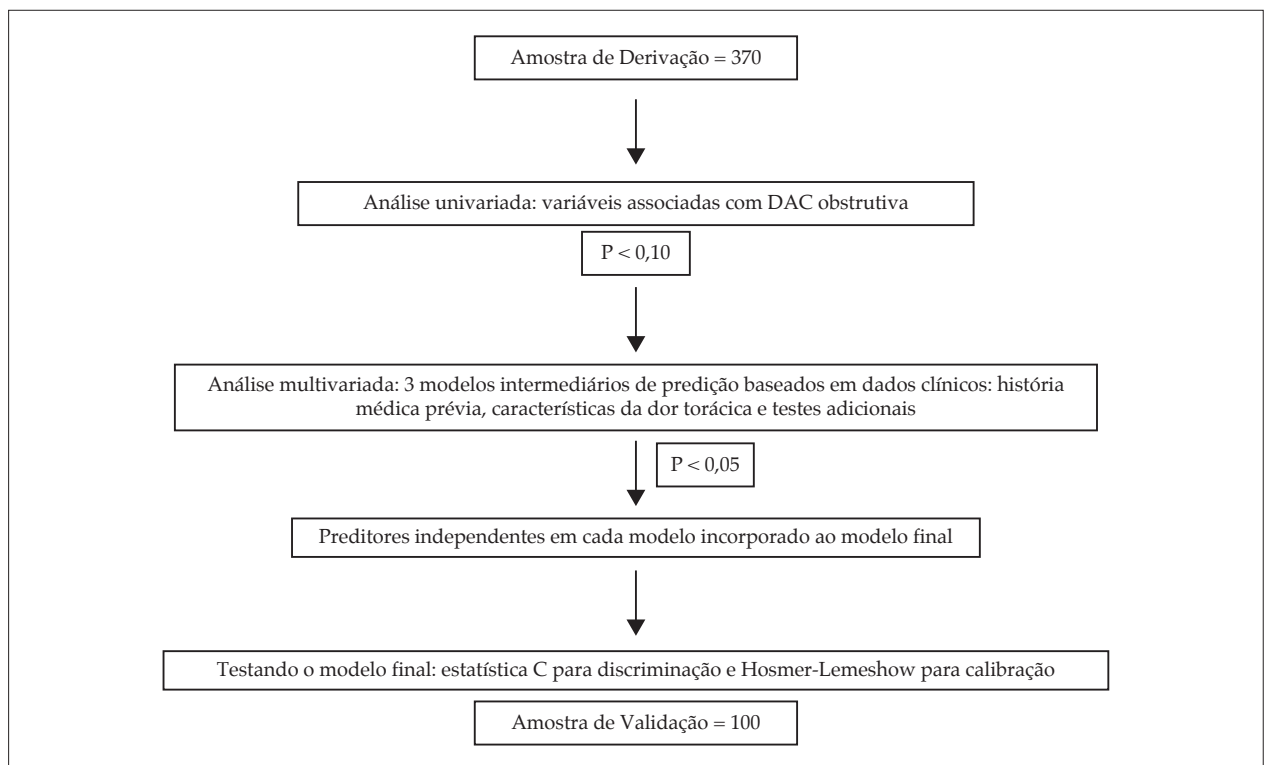


Figura 1 – Fluxograma da análise estatística. DAC: doença arterial coronariana.

Modelos multivariados foram desenvolvidos pelo método *stepwise*, forçando todas as variáveis selecionadas na regressão e eliminando as menos significativas a cada etapa, de acordo com o teste estatístico Wald. Inicialmente, três modelos intermediários foram construídos de acordo com o tipo de variável preditora (história médica, características da dor torácica ou exame físico/testes laboratoriais). Predictores independentes ($p < 0,05$) em cada modelo intermediário foram incluídos como covariáveis no modelo final. Este modelo final foi construído hierarquicamente, com a ordem de imputação das variáveis definida por raciocínio clínico. A melhoria do modelo a cada etapa foi descrita pela diminuição do -2Log da probabilidade.

A discriminação foi avaliada pela área sob a curva (*area under the curve*, AUC) característica de operação do receptor (*receiver operating characteristic*, ROC), enquanto a calibração foi avaliada pelo teste de Hosmer-Lemeshow e pela correlação entre a prevalência preditiva e observada da doença de acordo com decís de predição. O valor incremental do modelo completo em relação ao modelo mais básico foi avaliado através de uma comparação das duas AUC pelo teste de DeLong. Além disso, a *melhoria da discriminação integrada* pelo modelo completo foi descrita de acordo com o método de Pencina.⁵

Posteriormente, 100 pacientes consecutivos serviram como amostra de validação. Nessa amostra, a discriminação da DAC foi testada pela AUC. Uma vez que a análise da calibração por decís não seria apropriada em uma amostra de 100 pacientes, a prevalência observada de DAC foi

comparada entre tercís de predição da DAC. O valor incremental do modelo completo em relação ao modelo mais básico foi avaliado através de uma comparação das duas AUC pelo teste de DeLong. A *melhoria da discriminação integrada* pelo modelo completo foi também descrita nesta amostra.

Em uma análise de sensibilidade, a amostra total de 470 pacientes foi utilizada para testar se o desempenho do modelo mudou de acordo com a presença ou ausência de alterações eletrocardiográficas ou de troponina. Para esta análise, um termo de interação foi testado por regressão logística. A amostra total foi também utilizada para testar o valor prognóstico do modelo. A AUC para predição de mortalidade em 30 dias foi descrita e comparada com o escore GRACE⁶ como representante de um modelo criado especificamente para intenção prognóstica. O teste de DeLong foi utilizado para comparar as AUCs.

A significância estatística foi definida como $\alpha < 0,05$. Para as variáveis numéricas com distribuição normal, foi utilizada média e desvio padrão, enquanto uma distribuição não normal implicou no uso de mediana e intervalo interquartil. SPSS, versão 21.0, foi o programa utilizado para a análise estatística.

Escore de dor torácica aguda

A fim de gerar um escore de predição de DAC, foram atribuídos pontos a cada variável positiva, proporcionais aos seus coeficientes de regressão no modelo final. A prevalência de DAC obstrutiva foi descrita de acordo com decís de escores.

Alternativamente, a fórmula de regressão final foi utilizada para criar uma calculadora logística, oferecida como uma planilha do Excel (arquivo eletrônico) ou aplicativo para smartphones (Estará disponível num futuro próximo).

Determinação do tamanho da amostra

Como descrito acima, duas amostras consecutivas de pacientes foram selecionadas: um conjunto de derivação e outro de validação. Para o conjunto de derivação, o tamanho da amostra foi planejado para permitir a inclusão de pelo menos 10 covariáveis no modelo de regressão logística. O cálculo foi baseado nos seguintes pressupostos: prevalência de DAC obstrutiva de 30% e necessidade de 10 eventos para cada covariável no modelo de regressão logística.⁷ Portanto, um mínimo de 300 pacientes seria necessário e, como medida de segurança, nós planejamos incluir um total de 370 indivíduos. A amostra de validação foi definida para testar a acurácia discriminatória pela análise da curva ROC. Com base no pressuposto de uma AUC de 0,70, para oferecer um poder de 90% para rejeitar a hipótese nula de AUC igual a 0,50, com um alfa de 5%, um mínimo de 85 pacientes seria necessário. Com isto, planejamos incluir 100 pacientes no conjunto de validação.

Resultados

População da amostra para o modelo de derivação

No total, 370 pacientes foram estudados, com média de idade de 60 ± 16 anos, 57% homens, 33% com história prévia de doença coronariana. A mediana do tempo decorrido entre o início dos sintomas e a primeira avaliação clínica no hospital foi de 4 horas (intervalo interquartil = 1,8 – 13 horas). À apresentação, 52% dos pacientes apresentavam alterações isquêmicas ao eletrocardiograma e 48% apresentavam troponina positiva. Investigações adicionais, de acordo com o protocolo do estudo, identificaram DAC obstrutiva em 176 pacientes (prevalência de 48%). Todos os casos tiveram confirmação diagnóstica por angiografia coronariana invasiva. Em relação aos 194 pacientes sem DAC, 74 foram classificados por angiografia negativa, 105 por um teste não invasivo negativo e 15 tiveram outro diagnóstico dominante (quatro com embolia pulmonar, dois com dissecação da aorta, sete com pericardite e dois com pneumonia).

Preditores de DAC obstrutiva

Entre as 13 variáveis relacionadas à história médica, apenas quatro estiveram associadas à DAC obstrutiva: idade mais avançada, maior prevalência do gênero masculino, história prévia de DAC e uma tendência maior ao diabetes (Tabela 1). Quando estas quatro variáveis foram incluídas no modelo de regressão logística, idade e sexo masculino permaneceram estatisticamente significativos (Modelo Intermediário 1) (Tabela 2).

Quanto às características de dor torácica, apenas cinco entre 14 variáveis tiveram associação com DAC: alívio com

nitratos e similaridade com infarto agudo do miocárdio prévio. Por outro lado, uma piora com compressão manual, inspiração profunda ou movimento do braço foi, cada qual, mais comum em pacientes sem DAC (Tabela 1). Destes, alívio com nitratos e piora com a compressão manual e com a inspiração profunda foram os três preditores independentes no Modelo Intermediário 2 (Tabela 2).

Entre o exame físico e os testes laboratoriais, a maioria das variáveis estiveram associadas com DAC: eletrocardiograma isquêmico, troponina positiva e sinais de insuficiência cardíaca esquerda foram mais prevalentes em pacientes com DAC. Além disso, quatro variáveis numéricas apresentaram valores mais elevados em pacientes com DAC: NT-proBNP, PCR, contagem de células brancas e hemoglobina (Tabela 1). No Modelo Intermediário 3, os preditores independentes foram eletrocardiograma isquêmico, troponina positiva e sinais de insuficiência cardíaca esquerda (Tabela 2).

Desenvolvimento de um modelo para predição de DAC

As oito variáveis independentemente associadas com DAC nos Modelos Intermediários 1, 2 e 3 foram candidatas ao modelo final, que foi construído hierarquicamente em sete etapas definidas por raciocínio clínico: a primeira etapa incluiu juntamente eletrocardiograma e troponina, seguida pela segunda etapa que incluiu insuficiência ventricular esquerda. Estas duas primeiras etapas representaram a gravidade da apresentação clínica. As etapas terceira e quarta representaram as características intrínsecas dos pacientes, idade e gênero. A quinta, sexta e sétima etapa estiveram relacionadas com as características da dor torácica, que foram escolhidas para serem últimas devido à sua subjetividade na prática clínica.

A primeira etapa do eletrocardiograma e da troponina apresentou um -2Log de probabilidade de 437 ($\chi^2 = 69$, $p < 0,001$), que na sequência melhorou com a inclusão de insuficiência ventricular esquerda (-2Log de probabilidade = 427, $\chi^2 = 9,8$, $p = 0,002$), idade (-2Log de probabilidade = 422, $\chi^2 = 4,9$, $p = 0,02$), gênero (-2Log de probabilidade = 401, $\chi^2 = 21$, $p < 0,001$) e alívio com nitratos (-2Log de probabilidade = 394, $\chi^2 = 6,8$, $p = 0,009$). A inclusão de piora com compressão manual (-2Log de probabilidade = 391, $\chi^2 = 3,2$, $p = 0,07$) e piora com inspiração profunda (-2Log de probabilidade = 389, $\chi^2 = 2,3$, $p = 0,13$) não promoveu melhora adicional ao modelo. Por conseguinte, as primeiras seis variáveis constituíram o modelo final.

O modelo final apresentou boa discriminação, com uma AUC de 0,80 (IC95% = 0,75 – 0,84) (Figura 2A). O χ^2 de Hosmer-Lemeshow de 1,95 indicou que o modelo estava bem calibrado ($p = 0,98$), como mostra o gráfico de dispersão da probabilidade preditiva versus a prevalência observada de DAC por decis ($r = 0,99$) (Figura 2B). A probabilidade de DAC de acordo com o modelo final variou de um mínimo de 3% a um máximo de 98%, com pacientes igualmente distribuídos ao longo das probabilidades. Razões de chance, IC95% e coeficientes de regressão, além dos valores de p do modelo final estão representados na Tabela 3.

Tabela 1 – Comparação da história médica, características da dor torácica e testes laboratoriais entre pacientes com e sem doença arterial coronariana obstrutiva

Doença Coronariana Obstrutiva			
	Sim (n = 176)	Não (n = 194)	Valor de p
Histórico Médico			
Idade (anos)	63 ± 14	57 ± 16	< 0,001
Gênero masculino	121 (69%)	90 (46%)	< 0,001
Índice de massa corporal (kg/m²)	28 ± 4,8	28 ± 5,9	0,61
História de DAC	68 (39%)	55 (28%)	0,03
Diabetes	62 (36%)	51 (26%)	0,05
Hipertensão	122 (70%)	138 (71%)	0,83
Tabagismo atual	22 (13%)	18 (9,3%)	0,30
LDL-colesterol (mg/dL)	113 ± 64	116 ± 87	0,72
História familiar de DAC	48 (28%)	42 (22%)	0,19
Doença renal crônica	9 (5,3%)	7 (3,6%)	0,45
Creatinina plasmática (mg/dL)	0,95 (0,80 – 1,20)	0,80 (0,70 – 1,15)	0,10
Tratamento atual com estatina	85 (49%)	91 (47%)	0,71
Terapia atual com AAS	75 (43%)	76 (39%)	0,44
Características da Dor Torácica			
Localização no lado esquerdo	137 (79%)	156 (81%)	0,70
Natureza opressiva	97 (57%)	95 (49%)	0,14
Irradiação para o pescoço	39 (23%)	51 (26%)	0,42
Irradiação para o braço esquerdo	57 (33%)	53 (27%)	0,24
Sintomas vagais	61 (36%)	78 (40%)	0,35
Número de episódios	1 (1 - 2)	1 (1 - 3)	0,81
Duração (minutos)	40 (15 – 120)	40 (10 – 150)	0,82
Intensidade (escala de 1 – 10)	7,4 ± 2,5	7,1 ± 2,6	0,31
Alívio com nitrato	84 (50%)	72 (37%)	0,02
Semelhante a infarto anterior	70 (42%)	63 (33%)	0,08
Piora com compressão	7 (4,1%)	26 (13%)	0,002
Piora com a posição	24 (14%)	36 (19%)	0,23
Piora com movimento do braço	7 (4,0%)	16 (8,2%)	0,097
Piora com inspiração profunda	13 (7,5%)	36 (19%)	0,002
Testes Laboratoriais à Admissão			
Alterações isquêmicas ao ECG	120 (68%)	73 (38%)	< 0,001
Troponina positiva	116 (66%)	60 (31%)	< 0,001
Sinais clínicos e radiográficos de IVE	26 (15%)	5 (2,6%)	< 0,001
NT-proBNP (pg/mL)	363 (105 - 1850)	57 (20 - 235)	< 0,001
Glicose plasmática (mg/dL)	120 (97 – 189)	112 (92 – 145)	0,22
Proteína C reativa (mg/L)	7,3 (2,3 – 15)	5,7 (1,4 – 15)	0,09
Contagem de células brancas	8,790 ± 4,300	7,701 ± 2,865	0,004
Hemoglobina (g/dL)	14,1 ± 1,9	13,7 ± 1,7	0,06

DAC: doença arterial coronariana; IVE: insuficiência ventricular esquerda. ECG: eletrocardiograma. História familiar de DAC implica na ocorrência da doença em um parente de primeiro grau antes da idade de 55 anos (se do sexo feminino) ou 45 anos (se do sexo masculino).

Tabela 2 – Modelos intermediários de regressão logística da história médica (Modelo 1), características da dor torácica (Modelo 2) e testes laboratoriais (Modelo 3)

Variáveis	Nível de significância multivariada
Modelo 1 (história médica)	
Gênero masculino	< 0,001
Idade (anos)	< 0,001
Diabetes	0,10
HDL-colesterol	0,35
DAC prévia	0,84
Creatinina plasmática (mg/dL)	0,95
Modelo 2 (características da dor)	
Sensível à compressão manual	0,024
Sensível à respiração profunda	0,037
Alívio com nitrato	0,045
Semelhante a IAM anterior	0,17
Sensível à movimentação do braço	0,57
Modelo 3 (exames laboratoriais)	
Alterações isquêmicas ao ECG	< 0,001
Troponina positiva	< 0,001
Sinais clínicos ou radiográficos de IVE	0,016
Contagem de células brancas	0,29
Hemoglobina (g/dL)	0,67
NT-proBNP (pg/mL)	0,81
Proteína C reativa (mg/L)	0,70

IAM: infarto agudo do miocárdio; CAD: doença arterial coronariana;
IVE: insuficiência ventricular esquerda; ECG: eletrocardiograma..

Valor incremental do modelo completo

A AUC melhorou de 0,73 no primeiro modelo contendo apenas eletrocardiograma e troponina para 0,80 no modelo completo (IC95% de diferença entre as áreas = 0,03 – 0,10, $p = 0,0002$). A discriminação melhorou progressivamente à medida que variáveis foram adicionadas: a AUC foi de 0,74 no segundo modelo (com adição de insuficiência ventricular esquerda), 0,76 no terceiro modelo (com adição de idade) e 0,79 no quarto modelo (com adição de gênero). A melhoria discriminatória integrada fornecida pelo modelo completo em relação ao primeiro modelo foi de 0,09 ($p < 0,001$), um resultado de 0,05 de aumento médio de probabilidades no grupo com eventos mais 0,04 de redução média de probabilidades no grupo livre de eventos.

Validação por amostra independente

A amostra de validação consistiu de 100 indivíduos, 62% dos quais homens, com média de idade de 60 ± 13 anos e uma prevalência de 59% de DAC obstrutiva. Neste grupo, a AUC foi de 0,86 (IC95% = 0,79 – 0,93) e o χ^2 da calibração

de Hosmer-Lemeshow foi de 10,1 ($p = 0,26$) (Figura 3A). Como o grupo foi dividido em tercís de probabilidade preditiva do modelo (< 30%, 30 – 60%, > 60%), um aumento progressivo na prevalência da doença foi observado (24%, 59% e 94%, respectivamente, p para tendência < 0,001) (Figura 3B).

Em comparação ao modelo básico contendo apenas eletrocardiograma e troponina (AUC = 0,78), o incremento oferecido pelo modelo completo foi de +0,07 (IC95% de diferença entre as áreas = 0,004 – 0,14, $p = 0,039$). A melhoria discriminatória integrada fornecida pelo modelo completo em relação ao primeiro modelo foi de 0,09 ($p < 0,0015$), um resultado de 0,02 de aumento médio de probabilidades no grupo com eventos mais 0,07 de redução média de probabilidades no grupo livre de eventos.

Sensibilidade do modelo final ao eletrocardiograma e à troponina

A amostra total de 470 pacientes foi utilizada para testar a sensibilidade do modelo ao eletrocardiograma e à troponina. Não houve interação entre o modelo de predição e a presença (ou ausência) de alterações eletrocardiográficas/troponina ($p = 0,48$), significando que o desempenho do modelo não foi modificado por essas variáveis. A AUC do modelo de indivíduos com eletrocardiograma e troponina normais ($n = 147$, 24% com DAC) foi de 0,74 (IC95% = 0,65 – 0,83), enquanto os indivíduos com anormalidade em um destes testes ($n = 323$, 62% de DAC) apresentaram uma AUC de 0,77 (IC95% = 0,71 – 0,82).

Valor prognóstico para mortalidade em 30 dias

Em toda a amostra de 470 pacientes, 10 pacientes (2,1%) morreram nos primeiros 30 dias a partir da dor torácica inicial, oito durante a internação e dois após a alta hospitalar. A habilidade do modelo em prever óbito foi mostrada por uma AUC de 0,74 (IC95% = 0,61 – 0,87), semelhante ao valor prognóstico do escore GRACE de 0,72 (IC95% = 0,54 – 0,91, $p = 0,83$) (Figura 4A). Não houve óbito no primeiro tercil da amostra total (probabilidade de DAC < 30%), enquanto que três óbitos ocorreram no segundo tercil (30 – 62%) e sete óbitos no terceiro tercil (> 62%, p para tendência = 0,006) (Figura 4B).

Escore de dor torácica aguda

Pontos proporcionais aos coeficientes de regressão foram atribuídos a cada variável positiva: idade ($\beta = 0,025$; 0,05 ponto para cada ano), alívio com nitratos ($\beta = 0,60$; 1 ponto), gênero masculino ($\beta = 1,16$; 2 pontos), eletrocardiograma isquêmico ($\beta = 1,10$; 2 pontos), troponina positiva ($\beta = 1,15$; 2 pontos) e sinais de insuficiência ventricular esquerda ($\beta = 1,55$; 3 pontos). O escore apresentou a mesma AUC do que o modelo logístico. Houve um aumento proporcional na prevalência da doença de acordo com decis de escore: 11%, 14%, 24%, 37%, 41%, 53%, 59%, 67%, 74% e 95% (p para tendência linear < 0,001) (Figura 5).

Tabela 3 – Modelo final de regressão logística definindo os preditores independentes de doença arterial coronariana obstrutiva

Variáveis	Beta	Razão de chances (IC95%)	Valor de p
Idade (cada ano)	0,025	1,03 (1,01 – 1,04)	0,003
Alívio com nitratos	0,60	1,8 (1,1 – 3,0)	0,016
ECG isquêmico	1,10	3,0 (1,9 – 4,9)	< 0,001
Troponina positiva	1,15	3,2 (1,9 – 5,1)	< 0,001
Gênero masculino	1,16	3,2 (1,9 – 5,3)	< 0,001
Sinais de IVE	1,55	4,7 (1,6 – 14)	0,004
Sensível à respiração profunda	---	---	0,06
Sensível à compressão manual	---	---	0,18

IVE: insuficiência ventricular esquerda; ECG: eletrocardiograma..

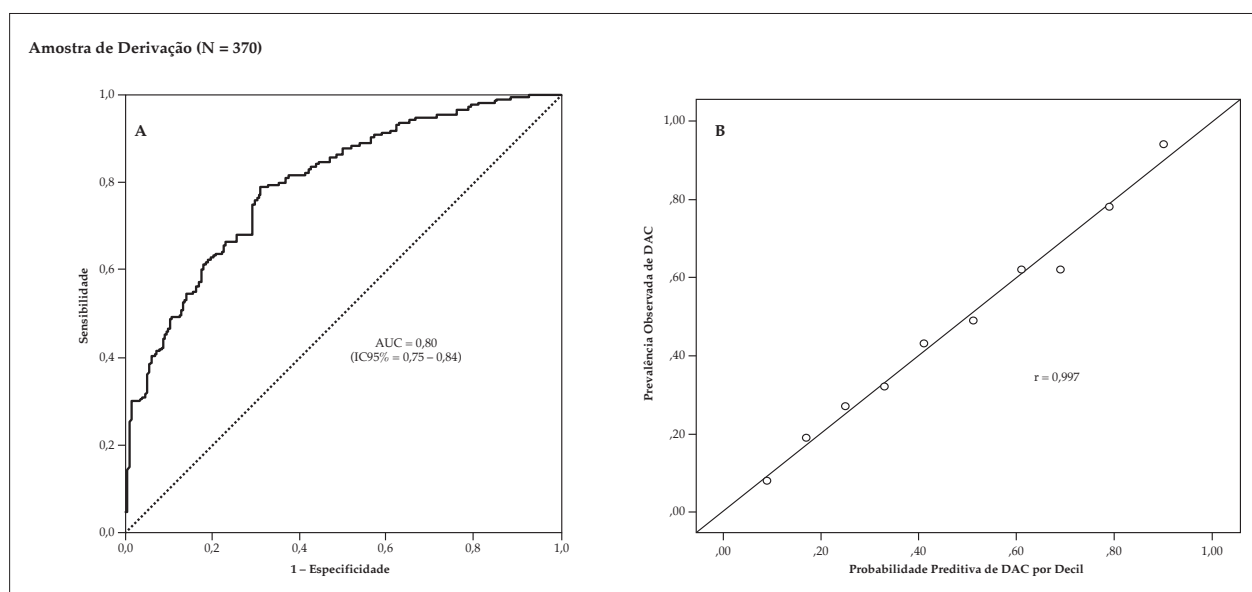


Figura 2 – Análise do modelo discriminatório e calibração na amostra de derivação de 370 pacientes. O Painel A mostra uma AUC significativa do modelo probabilístico na predição de doença arterial coronariana (DAC) obstrutiva. O Painel B mostra uma correlação significativa entre a probabilidade preditora e observada de DAC. AUC denota área sob a curva característica de operação do receptor (receiver operating characteristic).

Discussão

O presente estudo desenvolveu e validou um modelo probabilístico para predição de DAC obstrutiva, baseado em dados de apresentação inicial de dor torácica aguda. De um total de 35 variáveis candidatas, um modelo final de seis preditores independentes foi gerado, com boa discriminação e calibração para avaliar a probabilidade pré-teste da doença. Mais importante ainda, a acurácia do modelo provou ser superior ao modelo tradicional que utiliza eletrocardiograma e troponina.

A indicação de testes diagnósticos deve levar em conta a probabilidade pré-teste da doença. No entanto, no cenário selecionado de unidades coronarianas, virtualmente todos os pacientes com dor torácica indefinida são submetidos a testes para detecção de DAC obstrutiva, independentemente da probabilidade pré-teste. Uma vez que o teste será

negativo em uma proporção significativa de pacientes,² esta abordagem conduz a uma estadia hospitalar prolongada desnecessária. Assim, a eliminação da necessidade de testes adicionais em pacientes com baixa probabilidade de DAC irá melhorar a eficiência dos protocolos de dor torácica. No entanto, modelos probabilísticos validados não são disseminados neste cenário clínico, tornando difícil para o médico de emergência adaptar a decisão médica baseada em probabilidade. A probabilidade é, no máximo, avaliada de uma forma binária, baseada em alteração do eletrocardiograma ou troponina.

A utilização de tal modelo de probabilidade melhora a acurácia e oferece uma gama contínua de probabilidades, aproximando o pensamento médico à melhor forma de lidar com a incerteza. Como disse uma vez William Osler, “a medicina é a ciência da incerteza e a arte da probabilidade”.

Artigo Original

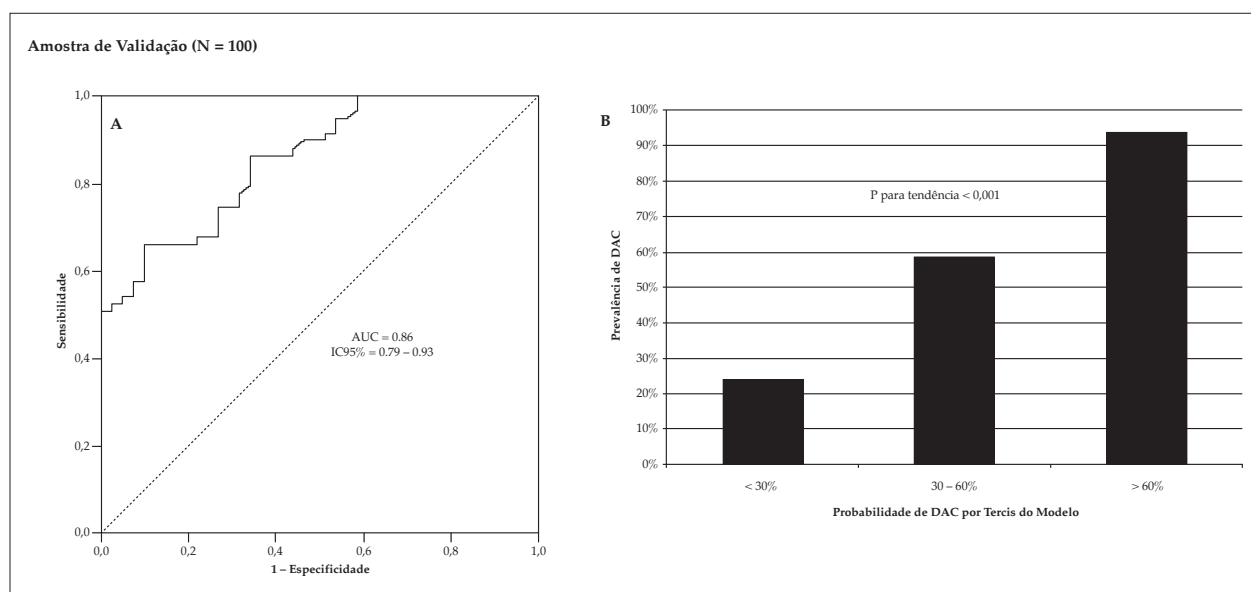


Figura 3 – Análise do desempenho do modelo na amostra de validação independente de 100 pacientes. O Painel A mostra uma AUC significativa do modelo probabilístico na predição de doença arterial coronariana (DAC) obstrutiva. O Painel B indica um aumento progressivo na prevalência de DAC de acordo com tercis de predição do modelo. AUC denota área sob a curva característica de operação do receptor (receiver operating characteristic).

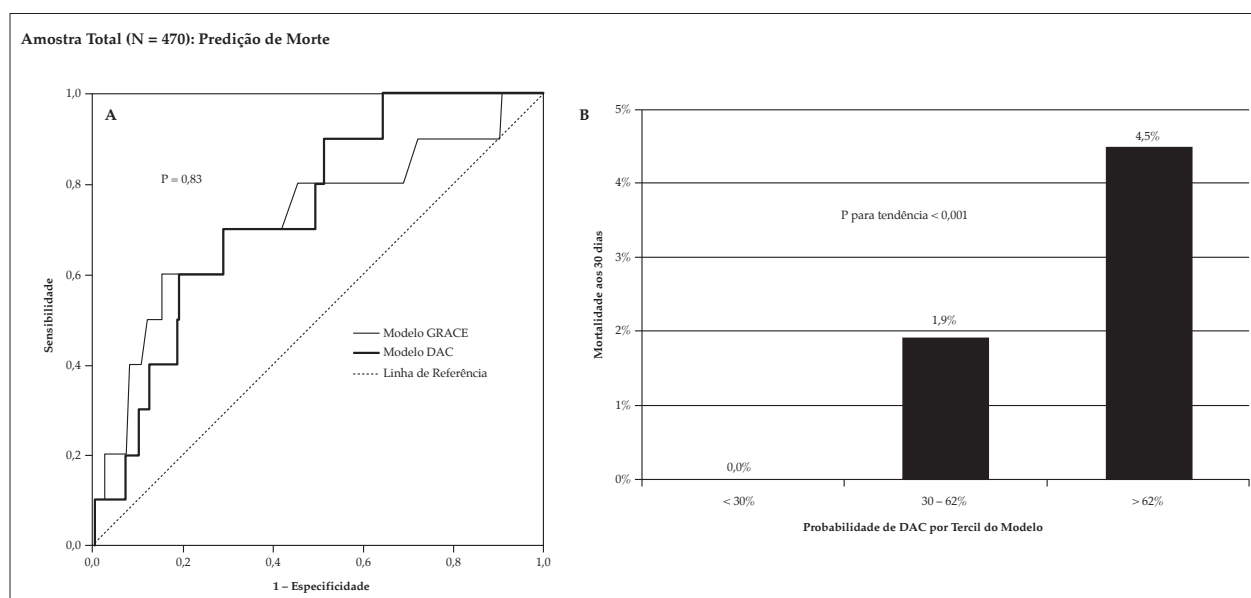


Figura 4 – Análise da mortalidade na amostra total de 470 pacientes mostrando valor prognóstico significativo do modelo, que foi originalmente derivado para predição de doença arterial coronariana (DAC). O Painel A compara o índice C do modelo versus o escore GRACE, indicando predição semelhante. O Painel B compara a incidência de DAC entre tercis de modelo de predição de doença coronariana. AUC denota área sob a curva característica de operação do receptor (receiver operating characteristic).

O nosso objetivo em prever DAC obstrutiva não deve ser confundido com estudos anteriores que desenvolveram modelos neurais ou logísticos para prever o diagnóstico clínico do infarto do miocárdio em pacientes com dor torácica.⁸⁻¹² Esses estudos criaram modelos a partir de dados clínicos, características de sintomas e, por vezes, eletrocardiograma, que foram testados como preditores de um diagnóstico final definido por uma análise sistemática das mesmas variáveis, além

de marcadores de necrose miocárdica. Por conseguinte, estes modelos matemáticos servem principalmente como substitutos ao pensamento médico ou, no máximo, preditores de uma impressão final que será obtida poucas horas após apresentação inicial. Por outro lado, nosso modelo foi construído para prever o resultado de exames de imagem antes de serem realizados. Uma vez que exames de imagem não invasivos ou invasivos objetivam o diagnóstico de DAC obstrutiva, um modelo deste

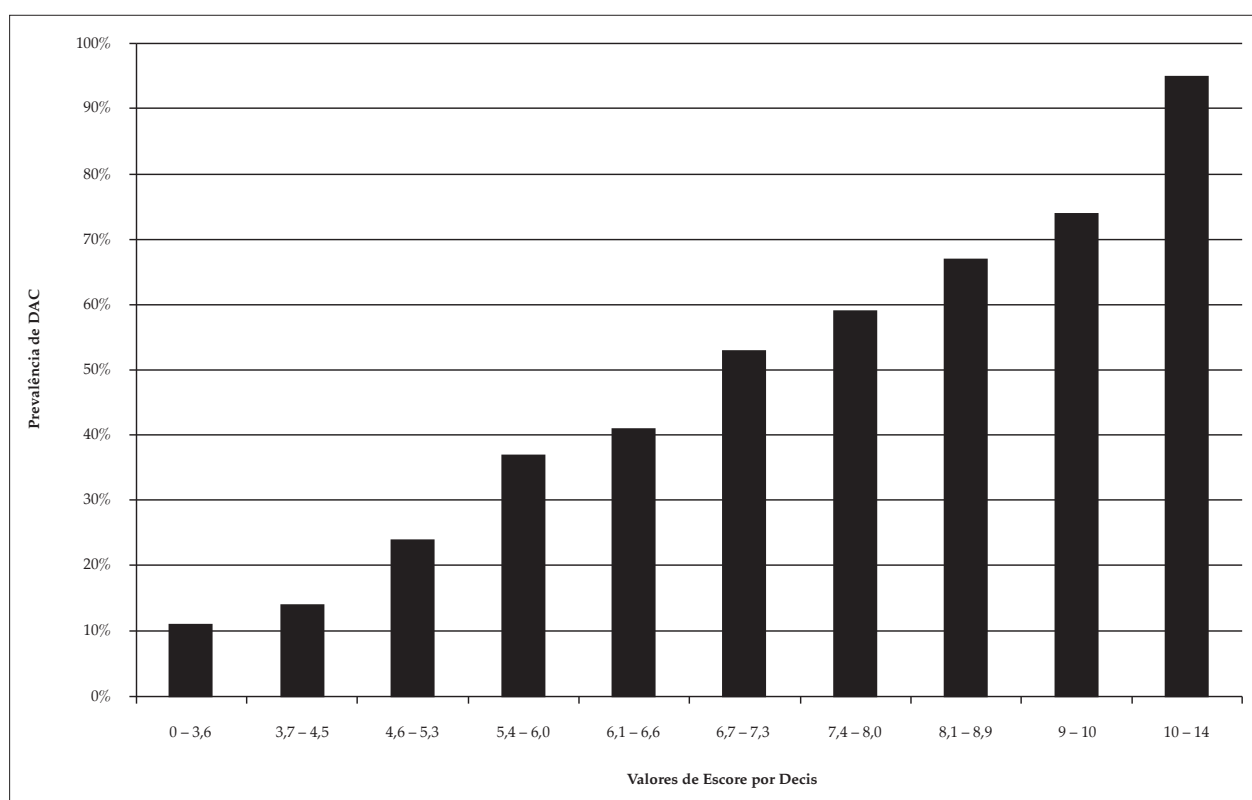


Figura 5 – Prevalência de doença arterial coronariana (DAC) obstrutiva de acordo com decis de escore.

tipo é claramente útil para a seleção eficiente de pacientes para esses testes, com base na estimativa da probabilidade pré-teste da doença. Além disso, o conhecimento de uma probabilidade pré-teste permite o cálculo da probabilidade pós-teste após a obtenção de um resultado de imagem não invasivo.

Outros escores estão focados no risco de eventos adversos (escore HEART,¹³ escore TIMI¹⁴ ou escore GRACE⁶). Apesar dos seus valores prognósticos, eles não são necessariamente bons preditores de DAC obstrutiva¹⁵ e os médicos se sentem desconfortáveis em dar alta a um paciente com dor torácica aguda sem testes adicionais. Assim, acreditamos que o cálculo da probabilidade de DAC obstrutiva incentivaria os médicos a reduzirem a utilização excessiva de estudos de imagem em pacientes com baixa probabilidade, diminuindo os fenômenos de excesso de diagnóstico e excesso de tratamento. Por exemplo, sabe-se que pacientes com eletrocardiograma normal e troponina negativa têm um bom prognóstico. Em nosso estudo, 50% desses pacientes apresentaram uma probabilidade de DAC significativa abaixo de 20%. Com base em probabilidades de diagnóstico e prognóstico favoráveis, estes pacientes poderiam receber alta sem testes adicionais. Por outro lado, pacientes com eletrocardiograma e troponina normais podem ter uma probabilidade significativa de DAC que pode ser detectada pelo modelo. Devemos salientar que ensaios clínicos randomizados futuros devem validar a eficiência e segurança desta abordagem.

Os médicos normalmente se baseiam nas características dos sintomas (típicas ou atípicas) e em fatores de risco tradicionais para estimar a probabilidade de DAC em pacientes com dor torácica aguda. Por exemplo, um paciente diabético com dor torácica típica é geralmente definido como tendo uma alta probabilidade de DAC. No entanto, em nosso estudo, nenhum fator de risco ou característica da dor torácica (exceto para o alívio de nitrato) emergiu como preditor independente de DAC. Isto está de acordo com estudos anteriores que indicam que o tipo de apresentação tem pouca influência sobre o diagnóstico no cenário agudo. Em uma revisão sistemática abrangente, Swap e Nagurney¹⁶ mostraram baixas razões de verossimilhança para características da dor torácica. Aparentemente, um artigo recente de Khan et al.¹⁷ demonstraram que a maioria das características da dor não está associada com doença coronariana como a causa do sintoma.¹⁷ Portanto, nossos dados reforçam que a abordagem de confiar em fatores de risco e sintomas para estratificar pacientes com dor torácica aguda é de baixa acurácia. A utilização de um modelo probabilístico impede este tipo de erro cognitivo.

Nós propusemos três formas simples de utilização do modelo probabilístico. Primeiro, um escore baseado em pontos atribuídos a cada variável positiva, acompanhado de um gráfico relacionando resultados e probabilidades (Figura 4). Tendo em conta o baixo número de variáveis, cinco delas de natureza binária, o cálculo é facilmente

executado. Segundo, um escore logístico dentro de uma planilha com a fórmula de regressão, contendo a idade como variável numérica e cinco respostas "sim" ou "não". E, mais amigável, um aplicativo para smartphones. Acreditamos que com a oferta de diferentes formas de cálculos, os médicos irão desenvolver um interesse maior na utilização de modelos probabilísticos.

Limitações no presente estudo devem ser reconhecidas. O estudo foi realizado em uma unidade coronariana de um hospital terciário específico, o que limita a sua validação externa. A população de uma unidade de dor torácica é um tanto selecionada e tende a ter uma maior prevalência da doença do que uma população em uma sala de emergência. Portanto, nosso modelo deve ser adicionalmente validado para pacientes com uma maior variedade de apresentação clínica. Por outro lado, o principal objetivo do modelo é estimar a probabilidade pré-teste de indivíduos hospitalizados, que também consiste de um grande subgrupo de pacientes do mundo real. Neste sentido, nossa validação externa não é necessariamente pequena, é apenas mais específica para a população testada.

Nós devemos reconhecer que o tamanho de nossa amostra é relativamente pequeno em comparação com exemplos de escores fornecidos a partir de enormes bancos de dados. Temos três argumentos a favor do nosso estudo de 470 pacientes: em primeiro lugar, a sua novidade como a primeira tentativa bem-sucedida de desenvolver um escore como este, que serve pelo menos como uma prova de conceito de um modelo preditivo multivariado de probabilidade pré-teste da doença. Segundo, na ausência de um modelo probabilístico multivariado, os médicos utilizam o julgamento clínico baseado em intuição probabilística, que tem sido demonstrado em diferentes cenários como sendo inferior a modelos multivariados. Assim, levando em conta a alternativa restante da intuição, talvez seja uma boa ideia a utilização deste escore, não de uma forma determinística, mas como uma ferramenta para evitar o viés cognitivo comum relacionado à intuição. Terceiro, o tamanho da nossa amostra foi baseado *a priori* no cálculo do tamanho da amostra para a regressão logística e para testar o modelo com a curva ROC. De acordo com este cálculo, o nosso número de eventos foi suficiente para fornecer um poder mínimo e a precisão exigida. No entanto, futuros relatos devem melhorar a precisão de nossas estimativas.

Por último, entre os pacientes que foram inicialmente submetidos a testes não invasivos, apenas aqueles com resultados positivos tiveram confirmação pela angiografia. Mesmo assim, a predição de um teste não invasivo negativo (em oposição a nenhuma doença) é suficiente para evitar que o paciente permaneça desnecessariamente para ser submetido ao teste.

Conclusão

O presente estudo desenvolveu e validou um novo modelo para prever DAC obstrutiva em pacientes admitidos à unidade coronariana com dor torácica aguda. A utilização deste modelo deverá ter um impacto na prevenção da utilização excessiva de testes e do excesso de diagnóstico e tratamento, ao mesmo tempo que deverá melhorar a acurácia da avaliação pré-teste da probabilidade da doença.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Correia LCL, Cerqueira M, Carvalho M, Ferreira F, Garcia G, Silva AB, Sá N, Lopes F, Barcelos AC, Noya-Rabelo M; Obtenção de dados: Cerqueira M, Carvalho M, Ferreira F, Silva AB, Sá N, Lopes F, Barcelos AC, Noya-Rabelo M; Análise e interpretação dos dados: Correia LCL, Cerqueira M, Garcia G, Silva AB, Sá N, Lopes F, Barcelos AC, Noya-Rabelo M; Análise estatística: Correia LCL, Cerqueira M, Ferreira F, Garcia G, Noya-Rabelo M; Redação do manuscrito: Correia LCL, Cerqueira M, Carvalho M, Ferreira F, Silva AB, Sá N, Lopes F, Barcelos AC, Noya-Rabelo M; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Correia LCL, Cerqueira M, Carvalho M, Garcia G, Silva AB, Sá N, Lopes F, Barcelos AC, Noya-Rabelo M.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Amsterdam EA, Kirk JD, Bluemke DA, Diercks D, Farkouh ME, Garvey JL, et al., on behalf of the American Heart Association Exercise CR, Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology CoCN, Care ICoQo, Research O. Testing of low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain: A scientific statement from the American heart association. *Circulation*. 2010;122(17):1756-76.
2. Hermann LK, Newman DH, Pleasant W, Roianasmtiluk D, Lakoff D, Goldberg AS, et al. Yield of routine provocative cardiac testing among patients in an emergency department-based chest pain unit. *JAMA Intern Med*. 2013;173(12):1128-33.
3. Redberg RF. Coronary ct angiography for acute chest pain. *N Engl J Med*. 2012;367(4):375-6.

4. Kachalia A, Mello MM. Defensive medicine—legally necessary but ethically wrong?: Inpatient stress testing for chest pain in low-risk patients. *JAMA Intern Med.* 2013;173(4):1056-7.
5. Pencina MJ, D'Agostino RB, D'Agostino RB, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: From area under the roc curve to reclassification and beyond. *Stat Med.* 2008;27(2):157-72.
6. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med.* 2003;163(19):2345-53.
7. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol.* 1996;49(12):1373-9.
8. Wang SJ, Ohno-Machado L, Fraser HS, Kennedy RL. Using patient-reportable clinical history factors to predict myocardial infarction. *Comput Biol Med.* 2001;31(1):1-13.
9. Selker HP, Griffith JL, Patil S, Long WJ, D'Agostino RB. A comparison of performance of mathematical predictive methods for medical diagnosis: Identifying acute cardiac ischemia among emergency department patients. *J Invest Med.* 1995;43(5):468-76.
10. Pozen MW, D'Agostino RB, Selker HP, Sytkowski PA, Hood WB Jr. A predictive instrument to improve coronary-care-unit admission practices in acute ischemic heart disease. A prospective multicenter clinical trial. *N Engl J Med.* 1984;310(20):1273-8.
11. Harrison RF, Kennedy RL. Artificial neural network models for prediction of acute coronary syndromes using clinical data from the time of presentation. *Ann Emerg Med.* 2005;46(5):431-9.
12. Goodacre S, Locker T, Morris F, Campbell S. How useful are clinical features in the diagnosis of acute, undifferentiated chest pain? *Acad Emerg Med.* 2002;9(3):203-8.
13. Backus BE, Six AJ, Kelder JC, Bosschaert MAR, Mast EG, Mosterd A, et al. A prospective validation of the heart score for chest pain patients at the emergency department. *Int J Cardiol.* 2013;168(3):2153-8.
14. Body R, Carley S, McDowell G, Ferguson J, Mackway-Jones K. Can a modified thrombolysis in myocardial infarction risk score outperform the original for risk stratifying emergency department patients with chest pain? *Emerg Med J.* 2009;26(2):95-9.
15. Barbosa CE, Viana M, Brito M, Sabino G, Garcia M, Maraux M, et al. Accuracy of the grace and timi scores in predicting the angiographic severity of acute coronary syndrome. *Arq Bras Cardiol.* 2012;9(3):818-24.
16. Swap CJ, Nagurney JT. Value and limitations of chest pain history in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndromes. *JAMA.* 2005;294(20):2623-9.
17. Khan NA, Daskalopoulou SS, Karp I, Eisenberg MJ, Pelletier R, Tsadek MA, et al. Sex differences in acute coronary syndrome symptom presentation in young patients. *JAMA Intern Med.* 2013;173(20):1863-71.

Efeitos do Exercício Acumulado e Contínuo sobre a Função Endotelial em Aorta de Ratos

Effects of Continuous and Accumulated Exercise on Endothelial Function in Rat Aorta

Juliana Edwiges Martinez, Elane de Fátima Taipeiro, Agnaldo Bruno Chies

Faculdade de Medicina de Marília, Marília, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: A prática de exercícios em sessões curtas que se repetem ao longo do dia pode ser uma alternativa para tirar as pessoas da inatividade física.

Objetivo: Verificar se o exercício acumulado, tal como ocorre com o treinamento com exercício contínuo, melhora a função endotelial na aorta de ratos.

Métodos: Ratos Wistar machos foram divididos em 3 grupos: treinamento com exercício contínuo (ExC; 1 hora em esteira) ou com exercício acumulado (ExA; 4 sessões de 15 minutos ao longo do dia) por 5 dias/semana, durante 8 semanas, ou grupo sedentário (SED). Durante o treinamento, foram registrados o ganho de peso corporal e desempenho na esteira. No dia do sacrifício, anéis (3-5 mm) da aorta foram obtidos e montados em banho de órgãos.

Resultados: Animais ExC e ExA mostraram aptidão física significativamente maior em comparação com os SED. Paralelamente, em comparação com SED, animais ExC tiveram menor ganho de massa corporal, e aortas retiradas desses animais mostraram respostas contráteis à noradrenalina reduzidas e maior relaxamento induzido pela acetilcolina. Esses resultados não foram observados no grupo ExA.

Conclusões: Tanto o ExC quanto o ExA melhoraram a aptidão física, mas somente o ExC foi capaz de reduzir o ganho de peso corporal dos animais e melhorar a função endotelial. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(4):315-322)

Palavras-chave: Ratos; Exercício; Aptidão Física; Endotélio; Acetilcolina; Norepinefrina; Perda de Peso.

Abstract

Background: The practice of exercise in short bouts repeated throughout the day may be an alternative strategy to lift people out of physical inactivity.

Objective: to evaluate if accumulated exercise, as occurs in continuous exercise training, improve endothelial function in rat aorta.

Methods: Wistar male rats were divided into three groups: continuous exercise (CEX, 1 hour on the treadmill) or accumulated exercise (AEX, 4 bouts of 15 minutes / day) for 5 days/week for 8 weeks, or sedentary (SED). During the training period, body weight gain and increase in exercise performance were recorded. On sacrifice day, aorta was dissected into rings (3-5 mm) and mounted on the organ bath.

Results: Fitness was significantly greater in CEX and AEX rats as compared with SED animals. In addition, compared with the SED group, CEX animals had a lower body mass gain, and the aorta obtained from these animals had reduced contractile response to norepinephrine and greater acetylcholine-induced relaxation. These results were not observed in ACEx animals.

Conclusions: Both CEX and AEX improved fitness, but only CEX led to reduced body weight gain and improved endothelial function. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(4):315-322)

Keywords: Rats; Exercise; Physical Fitness; Endothelium; Acetylcholine; Norepinephrine; Weight Loss.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Juliana Edwiges Martinez •

Alameda Guanabara, 555. CEP 17602-110, Ibirapuera, Tupã, SP – Brasil
E-mail: julianaedwmartinez@hotmail.com, julianaedwmartinez@gmail.com
Artigo recebido em 08/05/16, revisado em 07/11/16, aceito em 21/11/16

DOI: 10.5935/abc.20170036

Introdução

O exercício é considerado um importante instrumento na promoção da saúde e prevenção de doenças cardiovasculares. É definido como qualquer “atividade física planejada, estruturada e repetitiva que tem como objetivo final ou intermediário a melhora ou manutenção da forma física”.^{1,2} O padrão de atividade física que traz melhor benefício à saúde ainda é discutido na literatura. Normalmente, recomenda-se a prática de exercícios de intensidade moderada no mínimo 3 dias por semana,³ ou por sessões de 10 minutos ou mais em alta intensidade intercalados com intervalos de recuperação, i.e., períodos de exercícios leves ou repouso.^{4,5} Por outro lado, recomendações atuais também sugerem que sessões curtas de atividade física de intensidade moderada acumuladas ao longo do dia, até alcançar a meta de 30 minutos de exercícios – o chamado exercício acumulado² – podem ser aplicadas para melhorar a saúde ou como tratamento adjuvante de doenças cardiovasculares.⁶ De fato, a prática de exercício acumulado pode ser uma alternativa para tirar as pessoas da inatividade física.⁷

Os benefícios do exercício acumulado para a saúde já foram demonstrados: aumento dos níveis de lipoproteína de alta densidade,^{8,9} redução dos níveis pós-prandiais de triglicerídeos,¹⁰ dos níveis de pressão sanguínea,^{11,12} das dobras cutâneas e circunferência da cintura, e melhora da forma física e estado de humor.^{6,13} No entanto, não há evidências sobre a influência do exercício acumulado sobre a função endotelial.

Os benefícios do exercício na função endotelial ocorrem principalmente pelo aumento da tensão de cisalhamento na superfície endotelial, estimulando assim, a expressão do óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), ciclooxigenase 2 (COX-2) e superóxido dismutase-1 (SOD-1).¹⁴⁻¹⁷ No entanto, foi demonstrado, em culturas de células endoteliais, que o tempo de exposição à tensão de cisalhamento tem influência sobre a expressão dessas enzimas.^{15,18} Particularmente em relação ao eNOS, foi demonstrado que o tempo de exposição influencia o grau de fosforilação e, dessa forma, regula sua atividade.¹⁹ Portanto, pode-se inferir que a exposição a diferentes tempos de exercício possa ter diferentes efeitos na expressão de enzimas endoteliais. Assim, o objetivo deste estudo foi verificar se o treinamento por exercício acumulado melhora a função endotelial em aorta de rato similarmente ao que ocorre em consequência do treinamento por exercício contínuo.

Métodos

Animais

Trinta e três ratos machos Wistar pesando 300-400g foram mantidos em gaiolas plásticas (50 x 40 x 20 cm), 5 animais por gaiola, com comida e água “ad libitum”. O tamanho da amostra (n) foi determinado com base em estudos que avaliaram os efeitos do exercício contínuo sobre a função endotelial.^{16,20} Esses estudos serviram de base para o presente estudo que investiga os efeitos cardiovasculares do exercício acumulado. Durante o protocolo de exercício, os animais foram mantidos na sala de treinamento em ciclo claro/escuro de 12 horas, com início às 7h, à temperatura ambiente (25°C). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Medicina de Marília (protocolo número 627/13).

Protocolo de exercício

Os ratos foram inicialmente treinados para caminhar em uma esteira (Movement Technology LX 170). Em seguida, foram submetidos a sessões diárias de 10 minutos de 0,3 a 0,5 km/h, sem inclinação, por duas semanas. No final desse período, os animais foram submetidos ao teste de desempenho de corrida na esteira. O teste consistia de exercício graduado na esteira com aumentos de 0,3 km/h a cada 3 minutos, iniciando a 0,3 km/h e aumentando até a intensidade máxima alcançada por cada rato. Com base nos resultados nesse teste, os animais foram aleatoriamente alocados em um dos seguintes grupos: sedentários (SED), treinados por exercício contínuo (ExC), ou treinados por exercício acumulado (ExA), com média de capacidade máxima de exercício similar em cada grupo. Em seguida, os animais do grupo ExC foram expostos a esse exercício 5 dias por semana, 1 hora por dia (iniciando à 9h da manhã) por 8 semanas. A intensidade do exercício foi aumentada progressivamente até a terceira semana, combinando-se tempo e velocidade, até o máximo de 2 horas por dia de exercício, a 60% da capacidade máxima de exercício. Paralelamente, os animais do grupo ExA foram submetidos a quatro sessões curtas de exercício (15 minutos, à mesma velocidade que aplicado ao grupo ExC) distribuídas regularmente ao longo do dia (07:30am, 10:25am, 01:05pm e 03:45pm), 5 dias por semana, por 8 semanas. Os ratos do grupo SED eram diariamente colocados na esteira parada. O peso corporal era medido semanalmente durante o período de treinamento. Cada animal foi submetido aos testes de capacidade de corrida no início do protocolo e na semana 6, para ajuste da intensidade do exercício e avaliação da melhora no desempenho.

Eutanásia e coleta das amostras

Ao final do período de treinamento, os animais foram sacrificados por inalação de CO₂ e exsanguinação por punção da veia cava. As amostras de sangue foram coletadas em seringas heparinizadas e centrifugadas (3500 rpm/10 min/4°C) para obtenção do plasma, que foi armazenado a -80°C. Em seguida, as aortas foram removidas e imersas em solução gelada de Krebs-Henseleit, e os corações foram pesados.

Substâncias Reativas com Ácido Tiobarbitúrico (TBARS)

Os níveis de TBARS foram determinados pelo método de Yagi²¹ adaptado. Em resumo, a peroxidação lipídica foi determinada por reação do malondialdeído (MDA) com o ácido tiobarbitúrico para formar um composto cromogênico de cor de rosa que pode ser quantificado por espectrofotometria (em 532 nm). Os valores de absorvância detectados nas amostras foram interpolados na curva padrão do tetrametoxipropano (0-100 µM).

Capacidade antioxidante do plasma (Capacidade do plasma em reduzir íon férrico - FRAP)

O método descrito por Benzie e Strain²² baseia-se na capacidade do plasma em reduzir íons Fe⁺⁺⁺ a Fe⁺⁺ (FRAP, *Ferric Reducing Ability of Plasma*) na presença de 2,4,6-tripiridil-s-triazina (TPTZ) em pH baixo, com a formação de Fe⁺⁺-tripiridil-triazina, de cor azul. Três soluções foram

preparadas antes do início dos experimentos: A (tampão acetato: 300 mM, pH 3,6 e 40 mM HCl), B (TPTZ - 2,4,6-tri-[2-piridil]-s-triazina - 10 mM), e C ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ - 20 mM). O reagente de trabalho foi preparado adicionando-se A + B + C na razão 10:1:1 (V/V). Em seguida, as amostras de plasma (0,08 mL) foram adicionadas à mistura de água deionizada (2,4 mL) e reagente de trabalho (0,25 mL). Essa solução foi distribuída em microplaca em paralelo com a usada como branco (somente reagente de trabalho) e as amostras da curva padrão (FeSO_4 0-1000 mmol/L). As amostras foram lidas em espectrofotômetro a 593 nm, e suas concentrações calculadas (em $\mu\text{M/L}$) por interpolação na curva padrão.

Banho de órgãos

Em uma placa de Petri coberta com parafina, contendo solução de Krebs-Henseleit, as aortas foram cuidadosamente divididas em anéis (3-5 mm). Esses anéis foram colocados em banho de órgãos de 2 mL, fixado a um ganho de aço inoxidável ligado a um suporte estacionário e a um gancho conectado a um transdutor de força isométrica. O banho de órgãos continha uma solução de Krebs-Henseleit composta de (em mM): NaCl 130; KCl 4,7; CaCl_2 1,6; KH_2PO_4 1,2; MgSO_4 1,2; NaHCO_3 15 e glicose 11,1. A solução de Krebs-Henseleit foi mantida a 37°C e pH 7,4, e continuamente borbulhada com uma mistura de 95% de CO_2 e 5% de O_2 . A tensão foi monitorada constantemente e registrada utilizando-se o sistema de aquisição de dados Powerlab 8/30 d (ADInstruments, Austrália). Antes de se adicionar o medicamento, os anéis foram equilibrados durante 60 minutos sob uma tensão de repouso de 1,5 g.

Todas as preparações foram desafiadas com 10^{-4} mol/L de acetilcolina (ACh) após contração induzida por fenilefrina para se verificar a integridade endotelial. Algumas tiveram o endotélio removido mecanicamente, o que foi confirmado pela ausência de relaxamento em resposta à ACh. Posteriormente, as preparações intactas e as preparações sem endotélio foram desafiadas com concentrações cumulativas de noradrenalina (10^{-10} - 10^{-4} mol/L). As preparações intactas também foram desafiadas com concentrações cumulativas de noradrenalina na presença de N^ω-nitro-L-arginina metil éster (L-NAME, 10^{-4} mol/L), um inibidor não seletivo de NOS, adicionado 20 minutos antes do desafio. Ainda, as preparações intactas foram desafiadas com concentrações simples de ACh (10^{-4} mol/L) após contração induzida por fenilefrina 10^{-5} mol/L.

Curvas de concentração-resposta foram construídas com as respostas (g) a esses agentes vasoativos (adicionados em concentrações cumulativas ao banho de órgãos). Regressões não lineares (inclinações variáveis) revelaram a R_{max} (resposta máxima; ponto mais elevado de cada curva concentração-resposta) e o pEC_{50} (logaritmo negativo da concentração que provocou 50% da resposta máxima). O pEC_{50} é indicativo da sensibilidade à droga estudada.

As seguintes drogas foram utilizadas: cloreto de acetilcolina, bitartrato de norepinefrina L monohidratada, hidrocloreto de N^ω-nitro-L-arginina metil éster, e hidrocloreto de fenilefrina, todos adquiridos da Sigma Chemical Co.

Análise estatística

Os dados são descritos em média $\pm$ erro padrão da média. Os dados obtidos nos grupos ExC e ExA foram comparados independentemente com os obtidos no grupo SED pelo teste *t* de Student. Antes da aplicação do teste, a normalidade dos dados foi testada pelo teste de Shapiro-Wilk. A análise estatística foi realizada usando-se o programa GraphPad Prism versão 6.0. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados

Teste de capacidade de corrida

Durante o período de treinamento, uma melhora significativa no desempenho da corrida foi observada nos grupos ExC e ExA (Figura 1A e 1B) em comparação aos animais SED. Em contraste, no mesmo período, observou-se uma diminuição no desempenho no grupo SED.

Peso corporal e peso do coração

Durante o período de treinamento, o ganho de peso corporal foi significativamente menor ($p < 0,05$) nos ratos do grupo ExC ($11,69 \pm 3,28\%$; $n = 11$) em comparação aos animais SED ($21,38 \pm 1,19\%$; $n = 11$). Por outro lado, o ganho de peso corporal em animais do grupo ExA ($21,38 \pm 1,19\%$; $n = 11$) não foi estatisticamente diferente em comparação aos animais SED. O peso do coração no grupo ExC ($1,30 \pm 0,04$ g; $n = 11$) ou ExA ($1,37 \pm 0,05$ g; $n = 11$) não foi estatisticamente diferente daquele encontrado no grupo SED ($1,38 \pm 0,05$ g; $n = 11$).

TBARS e FRAP

Os valores de TBARS nos animais ExC e ExA [$17,85 \pm 3,57$ ($n = 11$) e $24,91 \pm 5,18$ ($n = 11$), respectivamente] não foram significativamente diferentes que no grupo SED [$20,88 \pm 5,29$ ($n = 11$)].

Tanto o exercício contínuo como o exercício acumulado não tiveram efeito sobre a capacidade antioxidante do plasma, uma vez que os valores de FRAP nos grupos ExC e ExA [$1309,00 \pm 74,04$ ($n = 11$) e $1222,00 \pm 55,98$ ($n = 11$), respectivamente] não foram significativamente diferentes que no grupo SED [$1215,00 \pm 57,11$ ($n = 11$)].

Respostas vasculares

O ExC reduziu a magnitude das respostas à noradrenalina na aorta, com redução significativa nos valores da R_{max} em comparação aos animais do grupo SED. No entanto, não foram observadas diferenças significativas nos valores pEC_{50} entre os grupos (Figura 2A). Tal redução na R_{max} à noradrenalina não foi observada nas preparações pré-tratadas com L-NAME (Figura 2C) ou em preparações sem endotélio (Figura 2E). Por outro lado, a pequena diminuição nas respostas à noradrenalina induzida por ExA não resultou em reduções significativas na R_{max} ou pEC_{50} (Figura 2B), e foi suprimida pela presença de L-NAME (Figuras 2C e D) ou pela remoção do endotélio (Figuras 2E e F).

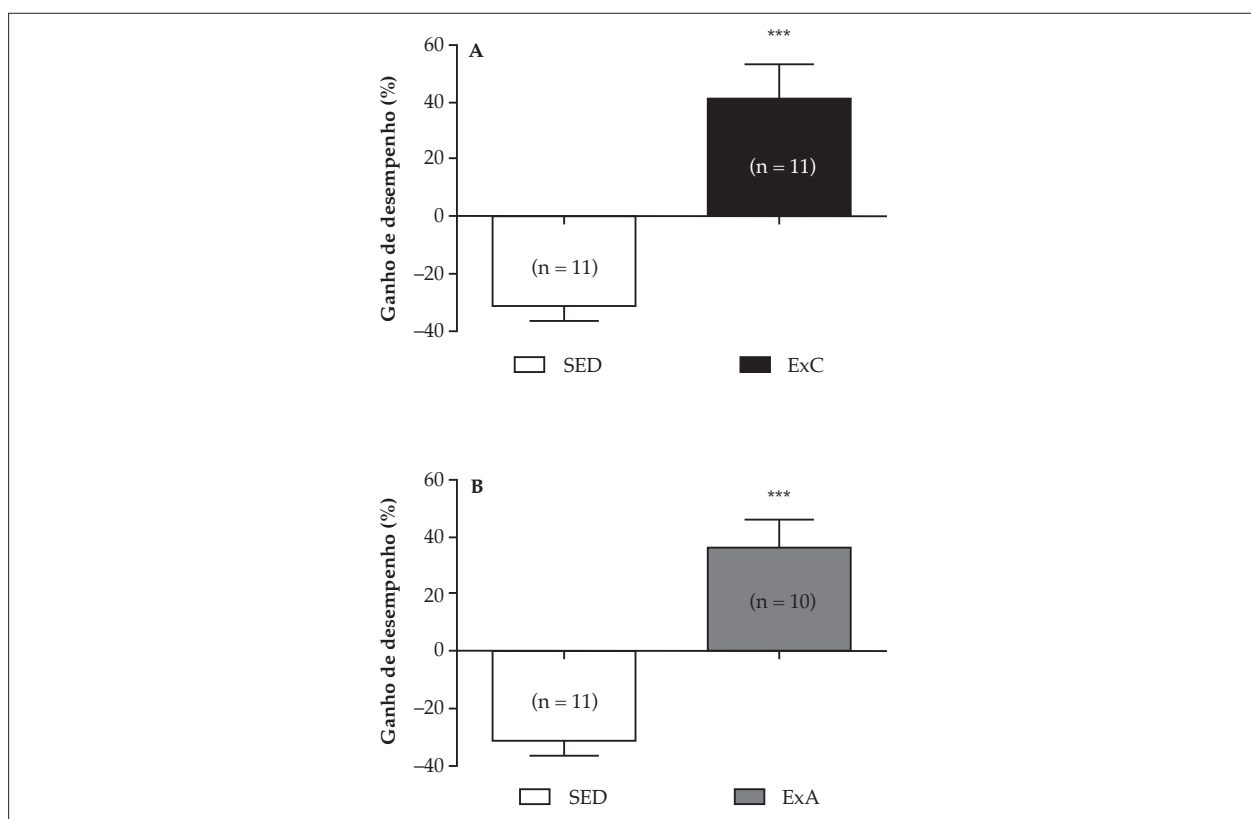


Figura 1 – Ganho de desempenho (%) nos animais submetidos ao treinamento com exercício contínuo (ExC; A) ou exercício acumulado (ExA; B), em comparação aos animais sedentários (SED). As colunas representam média $\pm$ erro padrão da média; em parênteses, número de medidas independentes. *** $p < 0,001$ em comparação aos animais SED (teste t de Student não pareado).

Ainda, o ExC aumentou o relaxamento induzido por ACh (10^{-4} mol/L) da aorta intacta previamente contraída com fenilefrina (10^{-5} mol/L) (Figura 3A). Tal efeito não foi observado com o ExA (Figura 3B).

Discussão

A eficácia da prática de exercícios regulares na redução do risco de doenças cardiovasculares foi comprovada.³ No entanto, a ideia de que somente longas sessões de exercícios ou exercícios intensos são benéficos à saúde pode comprometer a adesão a essa prática.²³ De fato, a flexibilidade no regime de exercício, incluindo intensidade, duração e frequência, pode levar à melhora na adesão.^{6,24} A prática de exercício em sessões curtas, porém repetidas ao longo do dia pode ser uma maneira alternativa de se alcançar os benefícios do exercício.³

Em relação a doenças cardiovasculares, mais estudos são necessários para se confirmar os efeitos benéficos do exercício acumulado praticado em várias sessões curtas sobre o endotélio vascular. Nesse contexto, nós comparamos uma sessão de exercício contínuo (1 hora/dia) com a mesma quantidade de exercício distribuído em quatro sessões curtas, repetidas ao longo do dia para avaliar os efeitos benéficos e cumulativos do exercício. Apesar de não ter sido objetivo deste estudo, propor um programa de exercício que pudesse

ser usado em humanos (o que limita a extrapolação de nossos dados a humanos), o estudo levanta a discussão sobre a utilidade do exercício acumulado na prática clínica.

Interessante ressaltar que, neste estudo, não só o exercício contínuo, como também o exercício acumulado aumentou a capacidade de corrida na esteira dos animais. Apesar das limitações de modelos experimentais em reproduzir protocolos de treinamento destinados a humanos, esses achados sugerem que os efeitos positivos do exercício acumulado sobre a forma física observada nos animais também possam ocorrer em humanos.¹¹ Por exemplo, o exercício acumulado pode ser uma abordagem alternativa para ajudar indivíduos a abandonarem um estilo de vida sedentário.

A melhora na capacidade de corrida na esteira não foi acompanhada por mudanças no peso do coração ou nos níveis de TBARS ou FRAP. Esses resultados indicam que, apesar de os protocolos de ExC e ExA não terem aumentado as defesas antioxidantes, também não aumentaram significativamente os níveis plasmáticos de radicais livres. Tal fato pode ser explicado pela intensidade de exercícios aplicada – 50-60% da capacidade máxima – considerada uma intensidade moderada.

Além disso, o exercício aeróbico foi sugerido como uma estratégia no controle de peso.^{6,13} Sua efetividade foi comprovada na redução da pressão sanguínea,^{7,12} dos níveis pós-prandiais de triglicerídeos,¹⁰ das pregas cutâneas

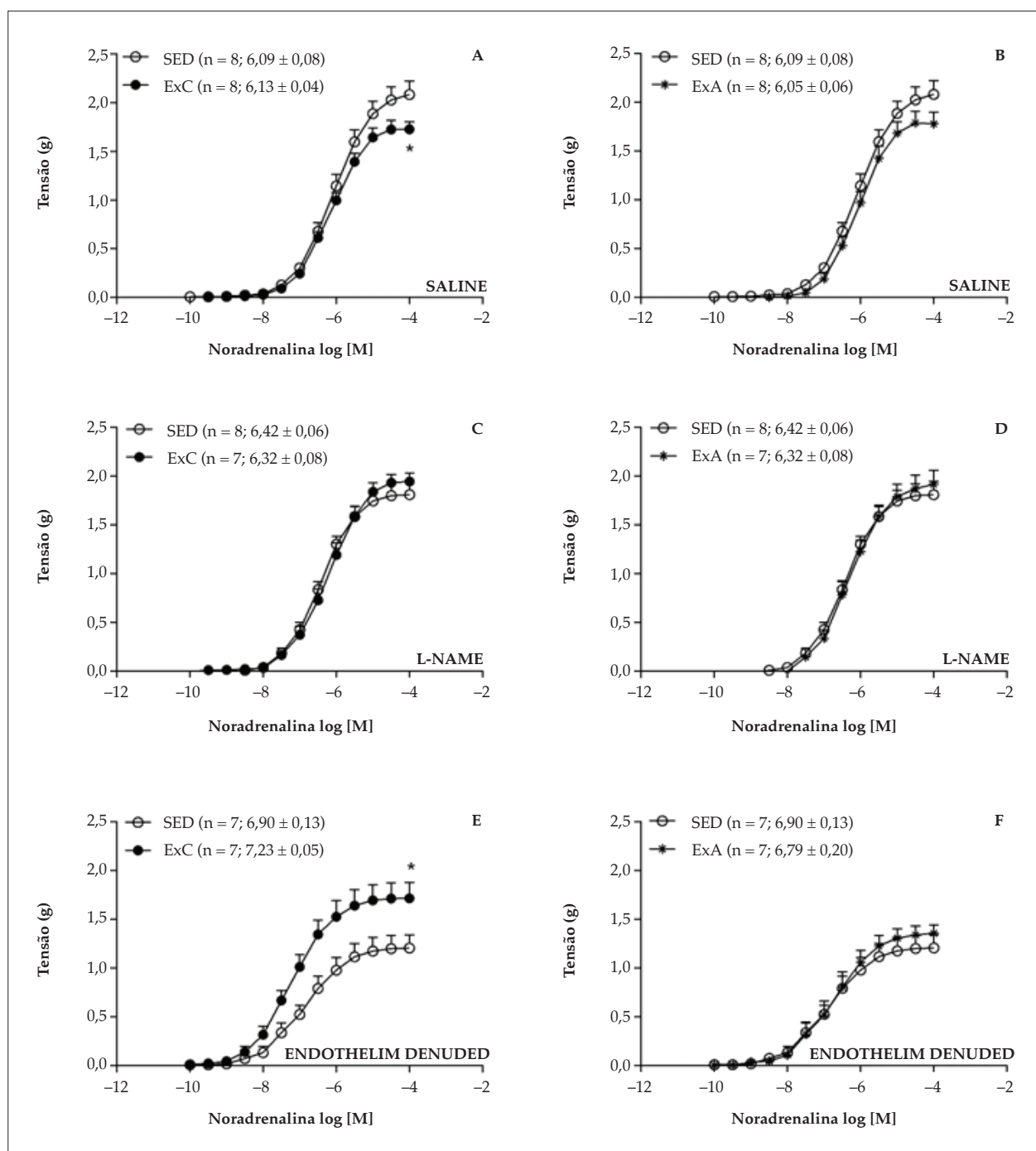


Figura 2 – Curvas de concentração-resposta à noradrenalina determinadas em preparações intactas de aorta obtida de animais submetidos a exercício contínuo (ExC) ou exercício acumulado (ExA), em comparação a animais sedentários (SED) não tratados (A e B) ou tratados com L-NAME 10^{-4} mol/L (C e D), e de preparações de aorta torácica sem endotélio não tratadas (E e F). Em parênteses, número de medidas independentes (n) seguido pelos valores de pEC50. Dados em média ± erro padrão da média. * $p < 0,05$ em comparação ao grupo SED (teste t de Student não pareado).

e da circunferência da cintura,⁶ e no aumento nos níveis de lipoproteína de alta densidade.^{8,9} No presente estudo, contudo, em comparação aos animais do grupo SED, o ganho de peso corporal foi significativamente mais baixo no ExC mas não no grupo ExA.

Ainda, o exercício pode causar um aumento do fluxo laminar na superfície endotelial, aumentando, assim, a tensão de cisalhamento nessa superfície.²⁵ Uma tensão de cisalhamento aumentada no endotélio pode induzir a expressão de várias enzimas envolvidas na síntese de

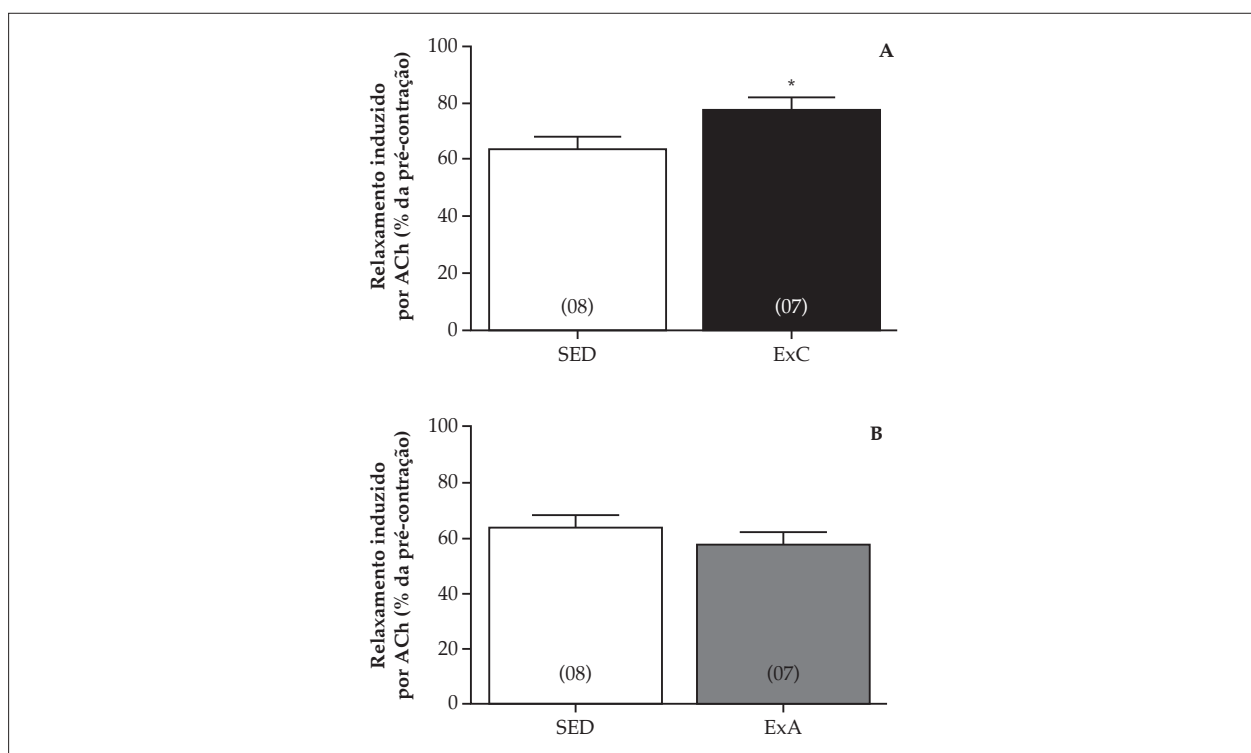


Figura 3 – Relaxamento induzido por acetilcolina (ACh; 10^{-4} mol/L), em % da pré-contracção induzida por fenilefrina (Phe; 10^{-5} mol/L), em animais submetidos ao treinamento com exercício contínuo (ExC, A) ou exercício acumulado (ExA, B) em comparação a animais sedentários (SED). As colunas representam média $\pm$ erro padrão da média; em parênteses, número de medidas independentes. * $p < 0,001$ em comparação aos animais SED (teste t de Student não pareado).

substâncias que regulam o tônus vascular, o equilíbrio oxidativo local, o processo de coagulação e inflamação do endotélio.^{26,27} Assim, o exercício pode aumentar a produção endotelial de substâncias vasodilatadoras e, dessa forma, modular as respostas à noradrenalina em leitos vasculares, incluindo a aorta em ratos.^{14,16}

O presente estudo mostrou que o ExC diminuiu as respostas à noradrenalina na aorta, com redução da R_{max} , o que indica uma melhora na função endotelial. O principal fator relaxante derivado do endotélio é o NO, um gás difusível sintetizado principalmente pela enzima eNOS no endotélio vascular. Em nosso estudo, a redução da R_{max} foi suprimida pelo L-NAME, um inibidor não-seletivo de NOS, ou revertida em preparações sem endotélio. Uma vez que a expressão de eNOS pode aumentar com a tensão de cisalhamento, aumentando, assim, a síntese de NO,^{18,20,27} a redução das respostas à noradrenalina na aorta de rato induzida pelo ExC pode ser explicada pela maior eficiência dos mecanismos relacionados ao NO endotelial, em consequência de uma maior expressão de eNOS endotelial. O envolvimento do NO derivado do endotélio na redução das respostas à noradrenalina em aorta de animais expostos ao ExC também foi descrito por outros estudos.^{16,20,28}

O aumento na resposta à noradrenalina, caracterizada por elevação da R_{max} e pEC_{50} , induzido por ExC nas preparações da aorta sem endotélio foi inesperado, mas reforça o papel fundamental do endotélio na modulação dessa resposta nessas preparações. Além disso, o NO parece ser o principal mediador do relaxamento induzido por ACh nas preparações

com aorta de ratos.²⁹ Dessa forma, o aumento no relaxamento induzido por ACh corrobora o envolvimento de mecanismos relacionados ao NO no endotélio dessas preparações.

Infelizmente, a evidência de uma melhora na função endotelial foi demonstrada somente por estudos envolvendo exercício contínuo ou intermitente. Evidências de um efeito direto do ExA sobre o endotélio são escassas na literatura. Assim, uma vez que verificamos que o ExC melhora a função endotelial em nossas condições experimentais, começamos a investigar se a distribuição do exercício em sessões curtas (com duração total correspondente a uma sessão de exercício contínuo) levava a efeitos similares sobre o endotélio. O ExA não levou a aumentos significativos nas respostas à noradrenalina ou à ACh nas preparações da aorta, sugerindo que essa modalidade de exercício não exerce nenhum efeito sobre a função endotelial. Vale ressaltar que estudos prévios demonstraram que os efeitos da tensão de cisalhamento sobre as enzimas envolvidas na produção endotelial de substâncias regulatórias dependem do tempo de exposição ao exercício.^{18,19,27} Nossos achados sugerem que os efeitos benéficos do exercício sobre a função endotelial são alcançados somente se o exercício for praticado por um período suficiente.^{30,31} Contudo, o tempo mínimo necessário para que tais efeitos sejam observados é ainda desconhecido.

Nossos achados sobre o efeito do ExA sobre o endotélio vascular não são conclusivos e não podem ser extrapolados à prática clínica, dada a natureza experimental deste estudo, e ao fato de que, em nosso conhecimento, este é o primeiro estudo

que investiga esse efeito nessas condições. Ainda, em nosso estudo, as curvas de concentração-resposta à noradrenalina apresentou uma tendência descendente. Assim, é possível que a melhora na função endotelial induzida por ExA ocorra em animais com disfunção endotelial causada por envelhecimento, hipertensão, aterosclerose ou diabetes, e animais com exposição crônica ao álcool e/ou fumo.³² Na realidade, um dos poucos estudos sobre o efeito direto do ExA sobre a função endotelial foi realizado em adolescentes do sexo masculino submetidos à ingestão de café da manhã e almoço ricos em gordura. A dieta induziu a disfunção endotelial nesses indivíduos, a qual foi revertida por sessões curtas de exercício repetidas ao longo de um dia.³³ Além disso, foi demonstrado que 30 minutos de caminhada divididos em sessões de 10 minutos (com intervalos de 50 minutos de descanso) foi eficaz na redução da pressão sistólica em indivíduos hipertensos.³⁴ Tal redução pode estar envolvida, ao menos em parte, com a melhora na função endotelial induzida pelo exercício. Portanto, outros estudos com modelos de disfunção endotelial são necessários para melhor compreensão do potencial terapêutico do ExA.

Conclusão

Os protocolos de exercício contínuo e acumulado utilizado neste estudo melhorou a forma física dos animais, o que sugere a utilidade do ExA como estratégia para

introduzir os indivíduos a programas de treinamento físico. No entanto, em comparação ao ExC, o ExA não foi efetivo na prevenção do ganho de peso corporal ou na melhoria da função endotelial da aorta desses animais.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados, Obtenção de financiamento e Redação do manuscrito: Martínez JE, Taipeiro EF; Obtenção de dados, Análise estatística e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Martínez JE, Chies AB, Taipeiro EF.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de Dissertação de Mestrado de Juliana Edwiges Martínez pela Faculdade de Medicina de Marília.

Referências

- Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep.* 1985;100(2):126-31.
- Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, et al., American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43(7):1334-59.
- Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39(8):1423-34.
- Rognmo Ø, Hetland E, Helgerud J, Hoff J, Slørdahl SA. High intensity aerobic interval exercise is superior to moderate intensity exercise for increasing aerobic capacity in patients with coronary artery disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2004;11(3):216-22.
- Tordi N, Mourot L, Colin E, Regnard J. Intermittent versus constant aerobic exercise: effects on arterial stiffness. *Eur J Appl Physiol.* 2010;108(4):801-9.
- Murphy MH, Blair SN, Murtagh EM. Accumulated versus continuous exercise for health benefit: a review of empirical studies. *Sports Med.* 2009;39(1):29-43.
- Padilla J, Wallace JP, Park S. Accumulation of physical activity reduces blood pressure in pre- and hypertension. *Med Sci Sports Exerc.* 2005;41(8):1264-75.
- Boreham CA, Wallace WF, Nevill A. Training effects of accumulated daily stair-climbing exercise in previously sedentary young women. *Prev Med.* 2000;30(4):277-81.
- Mestek ML, Garner JC, Plaisance EP, Taylor JK, Alhassan S, Grandjean PW. Blood lipid responses after continuous and accumulated aerobic exercise. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2006;16(3):245-54.
- Miyashita M, Burns SF, Stensel DJ. Exercise and postprandial lipemia: effect of continuous compared with intermittent activity patterns. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(1):24-9.
- Park S, Rink LD, Wallace JP. Accumulation of physical activity leads to a greater blood pressure reduction than a single continuous session, in prehypertension. *J Hypertens.* 2006; 24(9):1761-70.
- von Känel R. Accumulation of 30 min of moderately intense physical activity is a clinically meaningful treatment to reduce systolic blood pressure in prehypertension. *J Hum Hypertens.* 2008;22(7):444-6.
- Schmidt WD, Biwer CJ, Kalscheuer LK. Effects of long versus short bout exercise on fitness and weight loss in overweight females. *J Am Coll Nutr.* 2001;20(5):494-501.
- Donato AJ, Lesniewski LA, Delp MD. Ageing and exercise training alter adrenergic vasomotor responses of rat skeletal muscle arterioles. *J Physiol.* 2007;579(Pt 1):115-25.
- Malek AM, Izumo S, Alper SL. Modulation by pathophysiological stimuli of the shear stress-induced up-regulation of endothelial nitric oxide synthase expression in endothelial cells. *Neurosurgery.* 1999;45(5):334-44.
- Spier SA, Laughlin MH, Delp MD. Effects of acute and chronic exercise on vasoconstrictor responsiveness of rat abdominal aorta. *J Appl Physiol.* 1999;87(5):1752-7.
- Cattaruzza M, Guzik TJ, Słodowski W, Pelvan A, Becker J, Halle M, et al. Shear stress insensitivity of endothelial nitric oxide synthase expression as a genetic risk factor for coronary heart disease. *Circ Res.* 2004;95(8):841-7.

18. Ishibazawa A, Nagaoka T, Takahashi T, Yamamoto K, Kamiya A, Ando J, et al. Effects of shear stress on the gene expressions of endothelial nitric oxide synthase, endothelin-1, and thrombomodulin in human retinal microvascular endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(11):8496-504.
19. Boo YC, Sorescu G, Boyd N, Shiojima I, Walsh K, Du J, et al. Shear stress stimulates phosphorylation of endothelial nitric-oxide synthase at Ser1179 by Akt-independent mechanisms: role of protein kinase A. *J Biol Chem.* 2002;277(5):3388-96.
20. Delp MD, McAllister RM, Laughlin MH. Exercise training alters endothelium-dependent vasoreactivity of rat abdominal aorta. *J Appl Physiol.* 1993;75(3):1354-63.
21. Yagi K. Simple assay for the level of total lipid peroxides in serum or plasma. *Methods Mol Biol.* 1998;108:101-6.
22. Benzie IF, Strain JJ. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay. *Anal Biochem.* 1996;15(1):70-6.
23. Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C, et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA.* 1995;273(5):402-7.
24. Perri MG, Anton SD, Durning PE, Ketterson TU, Sydeman SJ, Berlant NE, et al. Adherence to exercise prescriptions: effects of prescribing moderate versus higher levels of intensity and frequency. *Health Psychol.* 2002;21(5):452-8.
25. Rodríguez-Núñez I, Romero F, Saavedra MJ. Exercise-induced shear stress: Physiological basis and clinical impact. *Arch Cardiol Mex.* 2016;86(3):244-54.
26. Marin T, Gongol B, Chen Z, Woo B, Subramaniam S, Chien S, et al. Mechanosensitive microRNAs-role in endothelial responses to shear stress and redox state. *Free Radic Biol Med.* 2013;64:61-8.
27. Topper JN, Cai J, Falb D, Gimbrone MA Jr. Identification of vascular endothelial genes differentially responsive to fluid mechanical stimuli: cyclooxygenase-2, manganese superoxide dismutase, and endothelial cell nitric oxide synthase are selectively up-regulated by steady laminar shear stress. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(19):10417-22.
28. Chen HI, Li HT, Chen CC. Physical conditioning decreases norepinephrine-induced vasoconstriction in rabbits. Possible roles of norepinephrine-evoked endothelium-derived relaxing factor. *Circulation.* 1994;90(2):970-5.
29. Freitas MR, Schott C, Corriu C, Sassard J, Stoclet JC, Andriantsitohaina R, et al. Heterogeneity of endothelium-dependent vasorelaxation in conductance and resistance arteries from Lyon normotensive and hypertensive rats. *J Hypertens.* 2003;21(8):1505-12.
30. Johnson LR, Parker JL, Laughlin MH. Chronic exercise training improves A Ch-induced vasorelaxation in pulmonary arteries of pigs. *J Appl Physiol.* 2000;88(2):443-51.
31. Trott DW, Gunduz F, Laughlin MH, Woodman CR. Exercise training reverses age-related decrements in endothelium-dependent dilation in skeletal muscle feed arteries. *J Appl Physiol.* 2009;106(6):1925-34.
32. Favero G, Paganelli C, Buffoli B, Rodella LF, Rezzani R. Endothelium and its alterations in cardiovascular diseases: life style intervention. *Biomed Res Int.* 2014;801896.
33. Sedgwick MJ, Morris JG, Nevill ME, Barrett LA. The accumulation of exercise and postprandial endothelial function in boys. *Scand J Med Sci Sports.* 2014;24(1):e11-9.
34. Park S, Rink L, Wallace J. Accumulation of physical activity: blood pressure reduction between 10-min walking sessions. *J Hum Hypertens.* 2008;22(7):475-82.

Cinética Hipotensiva durante 50 Sessões de Treinamento de Força e Aeróbio em Hipertensos: Ensaio Clínico Randomizado

Kinetics of Hypotension during 50 Sessions of Resistance and Aerobic Training in Hypertensive Patients: a Randomized Clinical Trial

Igor Rodrigues Damorim, Tony Meireles Santos, Gustavo Willames Pimentel Barros, Paulo Roberto Cavalcanti Carvalho
Programa de Pós-Graduação em Educação da Física da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE, Recife, PE – Brasil

Resumo

Fundamento: Os treinamentos de força e aeróbio são indicados para o tratamento adjuvante da hipertensão. Entretanto, o número de sessões necessárias até estabilização do efeito hipotensor com o exercício ainda não está claramente estabelecido.

Objetivo: Estabelecer a cinética adaptativa das respostas tensionais em função do tempo e do tipo de treinamento em hipertensos.

Métodos: Foram recrutados 69 hipertensos com idade média de $63,4 \pm 2,1$ anos, randomizados em um grupo de treinamento de força ($n = 32$) e outro de treinamento aeróbio ($n = 32$). Foram realizadas medidas antropométricas e testes de uma repetição máxima (1RM). A pressão arterial (PA) foi medida antes de cada sessão de treinamento com um aparelho de pressão digital de braço. As 50 sessões de treinamento foram categorizadas em quintis. Para comparar o efeito da redução da PA entre os métodos de treinamentos (*between*), utilizamos análise de covariância (ANCOVA) bifatorial ajustada para os valores de PA pré-intervenção. As diferenças entre os momentos foram estabelecidas por análise de variância (ANOVA) unifatorial.

Resultados: As reduções na PA sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foram de 6,9 mmHg e 5,3 mmHg, respectivamente, com o treinamento de força e 16,5 mmHg e 11,6 mmHg, respectivamente, com o treinamento aeróbio. A cinética hipotensiva da PAS apresentou reduções significativas até a 20ª sessão em ambos os grupos. Observou-se estabilização da PAD na 20ª sessão com o treinamento de força e na 10ª sessão com o aeróbio.

Conclusão: São necessárias 20 sessões de treinamento de força ou aeróbio para alcance dos benefícios máximos de redução da PA. Os métodos investigados proporcionaram padrões cinéticos adaptativos distintos ao longo das 50 sessões. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(4):323-330)

Palavras-chave: Hipertensão; Cinética; Exercício; Técnicas de Exercício e de Movimento; Ensaio Clínico.

Abstract

Background: Resistance and aerobic training are recommended as an adjunctive treatment for hypertension. However, the number of sessions required until the hypotensive effect of the exercise has stabilized has not been clearly established.

Objective: To establish the adaptive kinetics of the blood pressure (BP) responses as a function of time and type of training in hypertensive patients.

Methods: We recruited 69 patients with a mean age of 63.4 ± 2.1 years, randomized into one group of resistance training ($n = 32$) and another of aerobic training ($n = 32$). Anthropometric measurements were obtained, and one repetition maximum (1RM) testing was performed. BP was measured before each training session with a digital BP arm monitor. The 50 training sessions were categorized into quintiles. To compare the effect of BP reduction with both training methods, we used two-way analysis of covariance (ANCOVA) adjusted for the BP values obtained before the interventions. The differences between the moments were established by one-way analysis of variance (ANOVA).

Results: The reductions in systolic (SBP) and diastolic BP (DBP) were 6.9 mmHg and 5.3 mmHg, respectively, with resistance training and 16.5 mmHg and 11.6 mmHg, respectively, with aerobic training. The kinetics of the hypotensive response of the SBP showed significant reductions until the 20th session in both groups. Stabilization of the DBP occurred in the 20th session of resistance training and in the 10th session of aerobic training.

Conclusion: A total of 20 sessions of resistance or aerobic training are required to achieve the maximum benefits of BP reduction. The methods investigated yielded distinct adaptive kinetic patterns along the 50 sessions. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(4):323-330)

Keywords: Hypertension; Kinetics; Exercise; Exercise Movement Techniques; Clinical Trial.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Paulo Roberto Cavalcanti Carvalho •

Avenida Jornalista Aníbal Fernandes, s/n. CEP: 50670-901. Cidade Universitária, Recife, PE - Brasil

E-mail: paulo.robertocarvalho@ufpe.br, prc2005@globo.com

Artigo recebido em 08/04/2016, revisado em 13/09/2016, aceito em 11/10/2016.

DOI: 10.5935/abc.20170029

Introdução

A prática de exercícios físicos é a estratégia mais utilizada para o tratamento não medicamentoso da hipertensão arterial sistêmica.^{1,2} São recomendados estímulos aeróbios entre 40–60% do consumo máximo de oxigênio ($\text{VO}_{2\text{max}}$) duas a três vezes por semana, durante 30 a 60 minutos, realizados em associação a um treinamento de força utilizando exercícios multiarticulares com pelo menos uma série de 8–12 repetições durante 30 a 60 minutos.³

Reduções em repouso de 6,9 mmHg na pressão arterial (PA) sistólica (PAS) e 4,9 mmHg na PA diastólica (PAD) já foram reportadas em decorrência de adaptações proporcionadas pelo treinamento aeróbio.⁴ Apesar do treinamento aeróbio ser a estratégia mais consagrada entre os métodos de treinamento físico para indivíduos hipertensos, outros métodos têm mostrado eficácia na redução da PA, como o treinamento de força dinâmico,⁵ isométrico,⁶ combinado (aeróbio e força)⁷ e intervalado de alta intensidade.⁸

Estudos utilizando apenas o treinamento de força como estratégia não medicamentosa para o tratamento da hipertensão demonstraram reduções na PA entre 2 a 12 mmHg.^{9,10} Mesmo após a interrupção do treinamento, seus efeitos perduram por até 4 semanas.¹¹

Entretanto, até onde pudemos identificar, os estudos disponíveis realizando comparações diretas entre diferentes métodos de treinamento, como por exemplo, o treinamento aeróbio *versus* o de força,^{12,13} não identificaram o número de sessões necessárias até estabilização do efeito hipotensor com o exercício em pacientes hipertensos. Mais precisamente, é importante esclarecer quantas sessões são necessárias para que os programas de treinamento proporcionem ao máximo os benefícios possíveis. Este desfecho não tem sido prioritariamente investigado, e os resultados a respeito do número de sessões ainda são inconclusivos na literatura (entre 12 a 48 sessões),¹⁴ dificultando a interpretação das adaptações proporcionadas por diferentes métodos de treinamento e a consequente decisão pela melhor estratégia para o tratamento.¹⁵

Assim, o objetivo do presente estudo foi estabelecer a cinética adaptativa das respostas tensionais em função do tempo e do tipo de treinamento (força ou aeróbio) em indivíduos classificados como hipertensos estágio 1.

Método

Delineamento experimental

Ensaio clínico com dois grupos paralelos, conduzido de acordo com as normas do CONSORT, porém sem registro realizado. Os sujeitos elegíveis foram randomizados em dois grupos independentes de treinamento: força e aeróbio. Na primeira visita, os sujeitos foram instruídos quanto aos procedimentos que seriam realizados no estudo, tiveram suas dúvidas esclarecidas e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Na segunda visita, foram realizadas as medidas antropométricas e de PA. Na terceira visita foram realizados os testes de uma repetição máxima (1RM) para o grupo força e realizadas recomendações quanto à prescrição

de treinamento para o grupo aeróbio. Na quarta visita foram realizadas as adaptações dos participantes aos seus respectivos métodos de treinamento. A partir da quinta visita, foram realizados os protocolos de treinamento para ambos os grupos.

Sujeitos

Foram recrutados para participar do estudo 20 homens e 49 mulheres, cujas características estão descritas na Tabela 1. Todos participaram voluntariamente após terem sido contatados por meio de convites e informes sobre a prática de atividade física para hipertensos, distribuídos no campus da Universidade Federal de Pernambuco. Todos faziam uso de medicamentos para controle da PA (Tabela 2). A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Pernambuco (processo 321/11).

Como critérios de inclusão, os sujeitos deveriam ter hipertensão arterial estágio 1, fazer uso de medicamento anti-hipertensivo controlado e possuir idade superior a 60 anos. Na primeira visita, foi obtida a medida da PA em repouso, que foi considerada como referência inicial (momento zero) e de classificação dos sujeitos quanto ao nível de hipertensão.¹⁶

Foram excluídos os sujeitos que faziam uso de betabloqueadores, pois esse tipo de medicamento altera as respostas cardiovasculares, dificultando a interpretação dos dados e o uso da frequência cardíaca para a prescrição do treinamento.¹⁷ Também foram excluídos os participantes que possuísem qualquer outra enfermidade que comprometesse as respostas cardiovasculares ao exercício físico, ou com limitações articulares com consequentes limitações funcionais. A Figura 1 mostra o fluxograma dos sujeitos ao longo do estudo.

Para a randomização, foi utilizada uma ferramenta digital disponível no endereço www.randomizer.org. Os sujeitos elegíveis foram listados numericamente por ordem de chegada por um dos pesquisadores sem acesso a qualquer avaliação. De modo cego, um segundo pesquisador foi responsável pela alocação dos participantes em cada grupo.

Tabela 1 – Características gerais dos sujeitos investigados antes do treinamento

Variáveis	Grupo Força	Grupo Aeróbio
Idade (anos)	62,8 ± 1,22	63,9 ± 2,3
Peso (kg)	69,2 ± 13,7	70,6 ± 11,5
PAS	147,0 ± 9,4	151,8 ± 11,5
PAD	95,8 ± 7,9	93,9 ± 10,8
IMC (kg.m ⁻²)	30,3 ± 30,1	29,2 ± 4,7
RCQ	0,95 ± 0,21	0,90 ± 0,76
IC	1,55 ± 0,11	1,56 ± 0,23
CC (cm)	98,2 ± 6,0	97,9 ± 13,1
CA (cm)	102,0 ± 9,4	99,2 ± 12,3

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; IMC: índice de massa corporal; RCQ: relação cintura quadril; IC: índice de conicidade; CC: circunferência da cintura; CA: circunferência do abdômen.

Tabela 2 – Frequência e porcentagem das medicações utilizadas pelos participantes

Drogas Anti-hipertensivas	Grupo Força (n = 28)	Grupo Aeróbio (n = 27)	Frequência Total (n = 55)
Inibidores da enzima conversora da angiotensina	5 (55%)	4 (45%)	9 (16%)
Diuréticos	5 (45%)	6 (55%)	11 (20%)
Antagonistas do receptor de angiotensina II	15 (50%)	15 (50%)	30 (55%)
Antagonistas dos canais de cálcio	3 (60%)	2 (40%)	5 (9%)

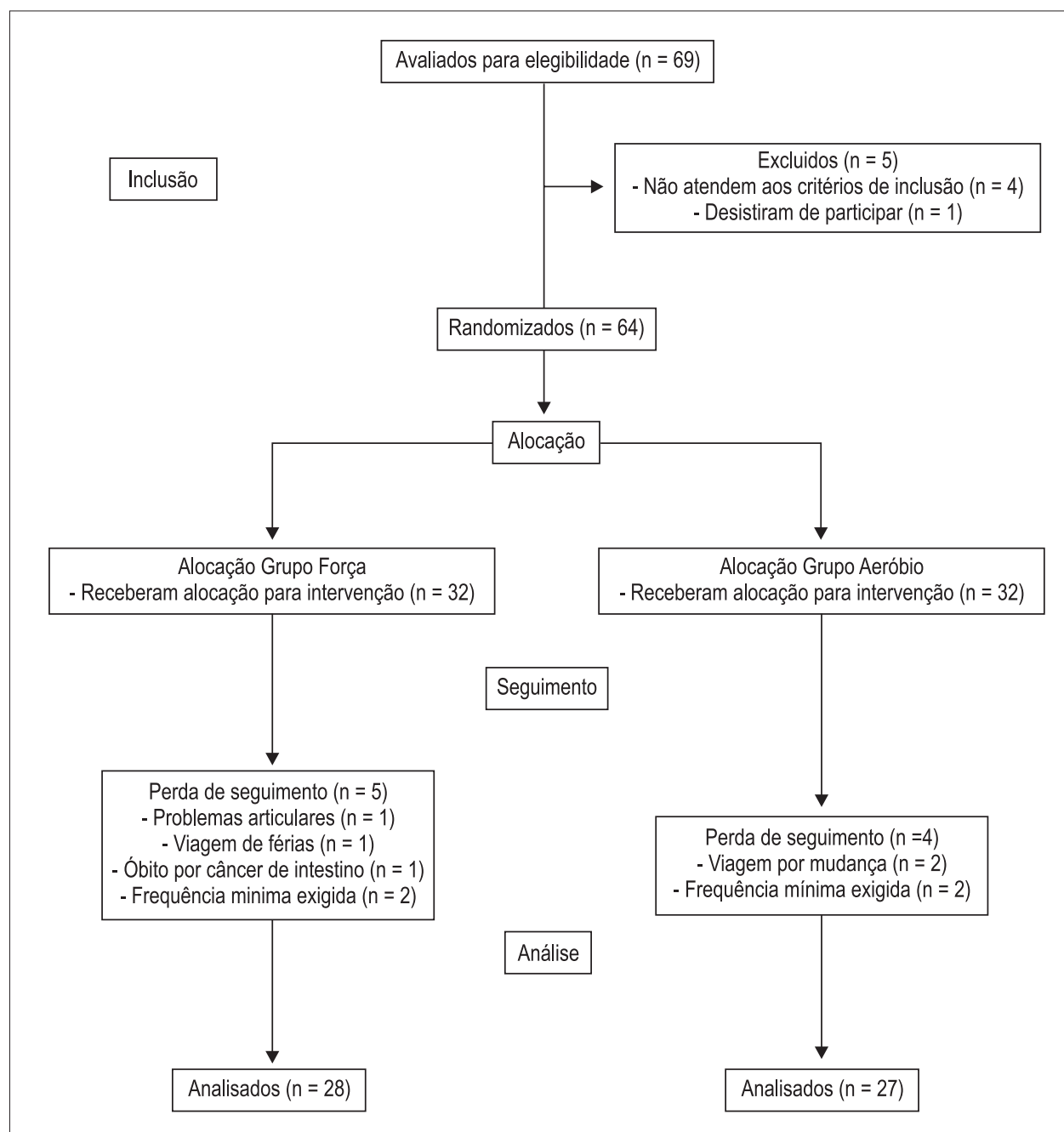


Figura 1 – Fluxograma de randomização dos sujeitos.

Procedimentos

Avaliações antropométricas e índices ponderais

Foram mensuradas a massa corporal (kg), a estatura (m) e as circunferências (cm) de cintura e quadril. A massa corporal foi mensurada em balança portátil com precisão de 0,1 kg (PL 200, Filizola S.A., São Paulo, Brasil). A estatura foi medida com um estadiômetro com precisão de 0,1 mm (Estadiômetro Profissional Sanny, São Paulo, Brasil). A circunferência de cintura foi medida no nível mais estreito entre a margem costal e a crista ilíaca com uso de fita antropométrica não flexível com precisão de 0,1 mm (SN-4010, Sanny, São Paulo, Brasil), e a circunferência de quadril foi obtida ao nível da sínfise púbica com uso da mesma fita. Em seguida, foram calculados o índice de massa corporal ($IMC = \text{massa corporal} \div \text{estatura}^2$), a relação cintura/quadril ($RCQ = \text{circunferência da cintura} \div \text{circunferência do quadril}$) e o índice de conicidade [$IC = (\text{circunferência do abdômen} \div 0,169) \times \sqrt{(\text{peso corporal} \div \text{estatura})}$].¹⁸

Medida da pressão arterial

A PA em repouso foi aferida no membro superior esquerdo seguindo recomendação da *American Heart Association*, com um aparelho de pressão digital de braço (Omron Digital BP Monitor, Modelo 11 EM403c, Tóquio, Japão). Considerada o desfecho primário no presente estudo, a PA foi monitorada antes de cada sessão de treinamento, e sua última medida foi realizada 48 h após a 50ª sessão. Os sujeitos foram orientados a não ingerir bebidas alcoólicas e/ou cafeína nas 24 h precedentes às aferições. Para a medição, os sujeitos repousaram por 15 min em posição sentada com os pés apoiados e mantiveram o braço na altura do coração.

Teste de uma repetição máxima

O teste de 1RM foi realizado seguindo o protocolo do *American College of Sports Medicine*.³ Para tal, foi realizado um aquecimento com 10 repetições com carga leve. Após 5 min, foram realizadas as testagens da carga de 1RM, na qual cada sujeito realizou no máximo cinco tentativas para cada exercício com intervalo de 5 min entre cada uma, tendo sido considerada a maior carga levantada.

Protocolo de treinamento de força

As sessões de treinamento de força foram realizadas em aparelhos (Technogym, Cesena, Itália). Os sujeitos realizaram um programa de treinamento de força alternado por segmento, com dois tipos de série (A e B), com alternância por sessão (48 h). A ordem dos exercícios foi: série A - supino vertical, cadeira flexora, tríceps no *pulley*, cadeira abdução, elevação de ombros, flexão plantar e abdominais supra; série B - puxada frontal, *leg press*, abdução de ombros, cadeira extensora, rosca bíceps, cadeira adutora e abdominais infra. O programa de treinamento foi realizado três vezes por semana, com três séries de 12 repetições a 50–70% da carga máxima e ajustadas ao longo do programa para o alcance de uma percepção de esforço (Borg) classificada como moderada. Foi administrada recuperação de 1 min entre cada série e exercício.

Protocolo de treinamento aeróbio

As sessões de treinamento aeróbio consistiram em caminhadas em pista realizadas três vezes por semana por 30 min, mantendo a frequência cardíaca entre 40–60% da frequência máxima prevista para idade.¹⁹ A intensidade foi ajustada ao longo das sessões com base na percepção subjetiva de esforço pelo participante, objetivando o alcance de uma intensidade moderada. Todas as sessões de treinamento foram supervisionadas.

Análise estatística

As variáveis quantitativas estão representadas por média $\pm$ desvio padrão. As variáveis categóricas estão representadas por suas frequências absoluta e relativa. As 50 sessões de treino foram subdivididas em quintis, estabelecendo cinco momentos comparativos (sessões 1–10, 11–20, 21–30, 31–40, 41–50). O resultado da PA de cada quintil representa a média das 10 sessões agrupadas de cada variável investigada (PAS e PAD) medida antes de cada sessão de treinamento. A medida pré-tratamento das variáveis dependentes foi utilizada como covariável para controlar as diferenças iniciais entre os grupos. As análises realizadas não se basearam na “intenção de tratar”. Após a verificação dos pressupostos conceituais, para comparar o efeito dos métodos de treinamento de força e aeróbio (*between*) sobre as medidas de PAS e PAD, foi utilizada análise de covariância (ANCOVA) bifatorial (método de treino $\times$ momento) com medidas repetidas para o segundo fator.

A identificação das diferenças entre os momentos investigados para cada método de treinamento foi estabelecida por análise de variância (ANOVA) unifatorial com medidas repetidas. Para ambas as análises, foi utilizado quando necessário o teste *post hoc* de Bonferroni. As análises foram realizadas no GraphPad Prism, v. 5.0 (GraphPad Software, San Diego, USA), com nível de significância estabelecido em $p < 0,05$.

Resultados

Foram realizadas verificações preliminares para garantir que não houve violação dos pressupostos de normalidade, linearidade, homogeneidade de variâncias, homogeneidade de inclinação da regressão e medição confiável da covariável. A Figura 2 mostra uma comparação da PA ao longo das 50 sessões dos treinamentos de força e aeróbio, e a Tabela 3 destaca as diferenças (Δ) observadas e os seus respectivos intervalos de confiança. A ANCOVA indicou haver uma interação significativa entre os métodos de treinamento em relação à PAS ($F [4, 29] = 3,431, p = 0,021$), com um tamanho de efeito *eta squared* pequeno ($\eta^2 = 0,321$). A análise para efeitos principais não demonstrou diferenças significativas entre os métodos de treinamento na PAS ($p = 0,690$), porém, os resultados sugerem que a PAS respondeu com reduções diferentes entre os grupos.

A interação entre os métodos de treinamento em relação à PAD não mostrou resultados estaticamente significativos ($F [4, 29] = 1,835, p = 0,149$), com um tamanho de efeito pequeno ($\eta^2 = 0,202$). Na análise sobre os efeitos principais na PAD ($p = 0,091$), os grupos responderam de forma semelhante.

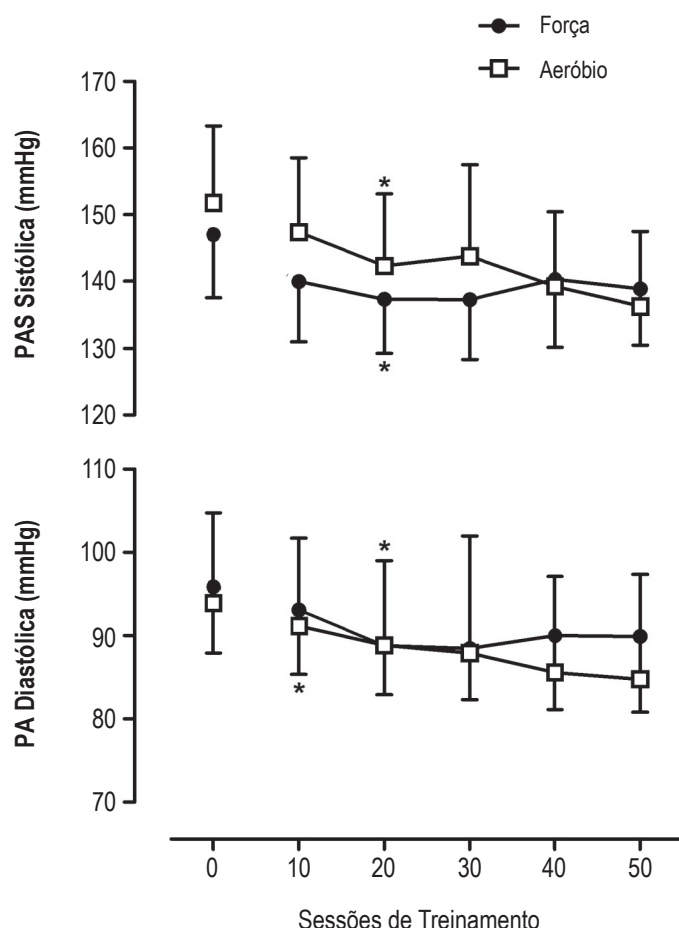


Figura 2 – Respostas tensionais sistólicas e diastólicas em repouso, obtidas antes da sessão de exercícios nos grupos força e aeróbio. PA: Pressão Arterial.

A identificação dos momentos de estabilização da PA em decorrência das estratégias de treinamento está apresentada na Tabela 4 para a PAS e na Tabela 5 para a PAD. A estabilização das reduções da PAS foi observada na 20ª sessão para ambos os métodos. Para a PAD, as reduções foram significativas até a 20ª sessão para o treinamento de força e até a 10ª sessão para o treinamento aeróbio.

Discussão

O presente estudo demonstrou que o treinamento de força foi capaz de reduzir a PAS em $6,9 \pm 2,8$ mmHg e a PAD em $5,3 \pm 1,9$ mmHg, enquanto o treinamento aeróbio mostrou reduções de $16,5 \pm 3,4$ mmHg para a PAS e $11,6 \pm 3,6$ mmHg para a PAD. A interação entre os métodos investigados indica efeitos hipotensores aparentemente superiores com o treinamento aeróbio comparativamente ao treinamento de força. Entretanto, a comparação das reduções médias padronizadas entre os métodos pela análise do η^2 demonstrou magnitude pequena para ambas as estratégias. Na análise

temporal dos métodos de treinamento, observou-se que a cinética hipotensiva da PAS apresentou reduções significativas até a 20ª sessão para ambos os grupos. A partir deste período, observou-se um platô das adaptações proporcionadas pelo treinamento de força. Este dado apresenta caráter inédito e deve ser considerado nas decisões terapêuticas que utilizem o exercício de modo coadjuvante no tratamento da PA.

Embora não tenha ocorrido uma diferença estatisticamente significativa após a 40ª sessão, parece ter existido uma regressão da PAS para os valores médios próximos da 10ª sessão. Os mecanismos que determinaram tal adaptação não puderam ser identificados. Futuros estudos deverão investigar a hipótese do aumento da rigidez arterial gerado pelo treinamento de força, como sugerido por Okamoto et al.²⁰ Complementarmente, o treinamento aeróbio manteve reduções não significativas até a 50ª sessão, o que clinicamente pode representar algum benefício ao tratamento, em especial para os pacientes no limite de classificação de uma dada categoria (*borderline*), já que uma redução de 10 mmHg na PAS reduz em 13% o risco de mortalidade.²¹

Tabela 3 – Diferença (Δ) média, desvio padrão e intervalos de confiança das respostas hipotensivas da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) em cinco momentos diferentes nos grupos força e aeróbio

Pressão Arterial	Grupo Força		Grupo Aeróbio	
	Média $\pm$ DP	IC95%	Média $\pm$ DP	IC95%
Sistólica				
Δ 10-0	-7 $\pm$ 0,4	-7,2; -6,8	-4,4 $\pm$ 0,34	-4,6; -4,2
Δ 20-0	-9,7 $\pm$ 8,7	-14,0; -5,4	-9,5 $\pm$ 6,1	-13,0; -6,4
Δ 30-0	-9,7 $\pm$ 6,1	-13,0; -6,7	-8,0 $\pm$ 9,2	-13,0; -3,3
Δ 40-0	-6,7 $\pm$ 7,2	-10,0; -3,1	-13,0 $\pm$ 9,2	-17,0; -7,8
Δ 50-0	-8,2 $\pm$ 8,4	-12,0; -4,0	-16,0 $\pm$ 9,2	-20,0; -11,0
Diastólica				
Δ 10-0	-2,8 $\pm$ 0,2	-2,9; -2,7	-2,7 $\pm$ 0,3	-2,9; -2,6
Δ 20-0	-7,1 $\pm$ 5,6	-9,9; -4,3	-5,1 $\pm$ 7,0	-8,7; -1,5
Δ 30-0	-7,4 $\pm$ 6,1	-10,0; -4,4	-6,0 $\pm$ 9,2	-11,0; -1,3
Δ 40-0	-5,9 $\pm$ 8,4	-10,0; -1,7	-8,3 $\pm$ 7,7	-12,0; -4,4
Δ 50-0	-6,0 $\pm$ 8,0	-10,0; -2,0	-9,2 $\pm$ 8,6	-14,0; -4,7

Δ - Diferença entre os momentos 10, 20, 30, 40 e 50 em relação ao momento 0. DP: Desvio Padrão; IC: Intervalo de Confiança.

Tabela 4 – Matriz indicativa das significâncias estatísticas da análise de variância (ANOVA) unifatorial (*within*) com teste *post hoc* de Bonferroni na comparação da pressão arterial sistólica entre os diferentes momentos

Momento	Grupo Força					Grupo Aeróbio				
	10	20	30	40	50	10	20	30	40	50
0	NS	< 0,001	< 0,001	NS	< 0,01	NS	< 0,001	< 0,01	< 0,001	< 0,001
10	---	NS	NS	NS	NS	---	NS	NS	< 0,05	< 0,001
20	---	---	NS	NS	NS	---	---	NS	NS	NS
30	---	---	---	NS	NS	---	---	---	NS	NS
40	---	---	---	---	NS	---	---	---	---	NS

Tabela 5 – Matriz indicativa das significâncias estatísticas da análise de variância (ANOVA) unifatorial (*within*) com teste *post hoc* de Bonferroni na comparação da pressão arterial diastólica entre os diferentes momentos

Momento	Grupo Força					Grupo Aeróbio				
	10	20	30	40	50	10	20	30	40	50
0	NS	< 0,01	< 0,001	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
10	---	NS	NS	NS	NS	---	NS	NS	NS	NS
20	---	---	NS	NS	NS	---	---	NS	NS	NS
30	---	---	---	NS	NS	---	---	---	NS	NS
40	---	---	---	---	NS	---	---	---	---	NS

De maneira semelhante, observou-se que o treinamento de força proporcionou redução significativa da PAD até a 20ª sessão, enquanto no treinamento aeróbio houve estabilização a partir da 10ª sessão. Em conjunto, estes resultados proporcionam

um melhor entendimento do comportamento adaptativo da PAS e da PAD em decorrência dos métodos de treinamento investigados, visto que os mesmos proporcionaram respostas cinéticas diferentes.

Os mecanismos fisiológicos que explicam as reduções evidenciadas na PA após o exercício físico são causados, por um lado, pela redução do débito cardíaco, em decorrência da diminuição do volume sistólico, da frequência cardíaca e da diminuição do tônus simpático²² e, por outro, pelo aumento da sensibilidade e do controle barorreflexo, associado a uma ação periférica local, mediada principalmente pelo óxido nítrico, liberado no endotélio em decorrência do estresse gerado pelo exercício físico (*shear stress*).²³ Em conjunto, esses mecanismos provocam adaptações como a vasodilatação arterial, gerando redução da resistência periférica e, consequentemente, da PA após a prática do exercício físico.²⁴ Por exemplo, Santana et al.²⁵ submeteram idosas hipertensas a exercício aeróbio com uma sessão em intensidade moderada por 20 min e outra em intensidade alta por 20 min. Os níveis de óxido nítrico após cada atividade aumentaram 30% e 33%, respectivamente, e houve uma redução significativa da PA com ambas as intervenções.

Em uma metanálise recente que investigou o efeito de diferentes métodos de exercício sobre a magnitude dos efeitos na redução da PA, Cornelissen e Smart²⁶ não encontraram diferenças no tamanho do efeito entre treinamento aeróbio e o treinamento de força, concluindo que ambos os métodos de treinamento proporcionam reduções da PA em magnitudes semelhantes. Além disso, os resultados reportados pelos autores apresentavam maiores reduções para o treinamento aeróbio. Ambos os aspectos foram semelhantes aos encontrados no presente estudo. Complementarmente, os resultados do presente estudo acrescentam informações a esses achados, definindo o padrão cinético das respostas pressóricas proporcionadas pelos dois métodos de treinamento investigados. Futuros estudos deverão investigar outras estratégias de treinamento.

Acerca da cinética de estabilização da PA, nós identificamos um único estudo utilizando o treinamento de força,²⁷ no qual a PAS se estabilizou na 6ª sessão de treinamento, enquanto em nosso estudo foram observadas reduções significativas até a 20ª sessão de treinamento. Para a PAD, o mesmo estudo encontrou que o momento de estabilização ocorreu na 30ª sessão, enquanto em nosso estudo tal fato ocorreu na 20ª sessão. É possível que as diferenças encontradas tenham resultado da diferença da amostragem de dados utilizada, uma vez que o presente estudo considerou as sessões de treinamento agrupadas em quintis. Destaca-se que os protocolos do treinamento de força de ambos os estudos foram similares, realizados com cargas moderadas (entre 50–70% da carga de 1RM), com três séries de 12 repetições.

Em relação ao treinamento aeróbio, Kokkinos et al.²⁸ compararam as respostas da PA após 48 e 96 sessões de treinamento aos valores iniciais da PA, observando uma queda não significativa de $1,0 \pm 4,0$ mmHg ($p = 0,150$), porém com substancial redução no uso de medicamentos. Em contrapartida, Seals e Reiling²⁹ encontraram reduções da PA em idosos após 72 sessões de treinamento aeróbio. Posteriormente, quando realizada 72 sessões adicionais de treinamento aeróbio, houve uma redução adicional de $4,0 \pm 4,0$ mmHg ($p < 0,05$) na PAS, porém sem reduções na PAD. Jennings et al.³⁰ encontraram queda da PA na 30ª sessão de treinamento aeróbio, que correspondeu a 75% do efeito hipotensor da 60ª sessão. Esta mesma proporção foi encontrada no presente estudo. Em conjunto, estas evidências mostram que os resultados do exercício físico

no tratamento da PA a longo prazo parecem trazer benefícios apenas na manutenção das reduções iniciais e não resultam em ganhos adicionais.

Apesar do treinamento de força gerar reduções menores quando comparado ao aeróbio,²⁶ sua recomendação é suportada pela redução das respostas pressóricas nas atividades da vida diária, uma vez que a melhoria da força promove redução relativa de intensidade na realização das tarefas cotidianas, com consequente amenização das respostas tensionais. Diante disso, o treinamento de força parece se mostrar uma estratégia relevante para ao controle da PA e manutenção dos aspectos funcionais. Deve-se considerar ainda que, à luz do conhecimento disponível, os efeitos clínicos da redução da PA pelo treinamento de força são semelhantes aos observados pelo treinamento aeróbio.

Algumas limitações do presente estudo precisam ser destacadas. A princípio, o estudo não considerou a dosagem dos medicamentos utilizada por cada sujeito, o que pode ter influenciado as respostas observadas. Entretanto, tal abordagem apresenta maior validade externa considerando que os indivíduos que se exercitam em centros de atividades físicas e clínicas de exercício não interrompem o uso de suas medicações para a realização de suas práticas de atividades físicas. Além disso, o exercício físico é considerado uma medida coadjuvante de tratamento, devendo ser realizado em conjunto com o uso da medicação, que deve ser frequentemente avaliada para possíveis ajustes. Outra limitação foi a falta de utilização da monitorização ambulatorial da PA, que possibilita um registro mais confiável da medida uma vez que avalia os níveis pressóricos por um período maior de tempo. Por fim, a ausência de um grupo controle limita a conclusão de que apenas o exercício foi determinante na queda da PA. Entretanto, evidências prévias estabelecem como certos os benefícios do grupo de exercício (aeróbio e força) em relação a um grupo controle,^(24,28) o que caracterizaria como eticamente questionável a decisão de privar um grupo de indivíduos do tratamento com exercício.

Conclusões

Observamos que 20 sessões de treinamento de força ou aeróbio são necessárias para alcançar as reduções tensionais decorrentes do exercício físico e que as reduções tensionais respondem de forma diferente ao longo de 50 sessões. Pode-se esperar até a 20ª sessão de treinamento uma redução média de 0,5 mmHg por sessão na PAS para ambos os métodos de treinamento e de 0,2 e 0,3 mmHg por sessão na PAD para os treinamentos força e aeróbio, respectivamente. A adição de mais sessões de treinamento parece proporcionar menores reduções da PA, mas sem significância estatística. Nossos resultados suportam a recomendação do uso do treinamento de força com benefícios próximos aos obtidos com treinamento aeróbio na redução da PA.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Obtenção de dados: Damorim IR, Barros GWP, Carvalho PRC; Análise e interpretação dos dados e Análise estatística: Damorim IR, Santos TM; Obtenção de financiamento: Damorim IR, Carvalho PRC; Redação do manuscrito: Damorim IR, Santos

TM; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Damorim IR, Santos TM, Barros GWP, Carvalho PRC.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

- Mediano MF, Paravidino V, Simão R, Pontes FL, Polito MD. Comportamento subagudo da pressão arterial após o treinamento de força em hipertensos controlados. *Rev Bras Med Esporte*. 2005;11(6):337-40.
- Canuto PM, Nogueira ID, Cunha ES, Ferreira GM, Mendonça KM, Costa FA, et al. Influência do treinamento resistido realizado em intensidades diferentes e mesmo volume de trabalho sobre a pressão arterial de idosos hipertensos. *Rev Bras Med Esporte*. 2011;17(4):246-9.
- ACSM. Guidelines for exercise testing and prescription. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
- Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 2002;136(7):493-503.
- Queiroz AC, Kanegusuku H, Forjaz CL. Effects of resistance training on blood pressure in the elderly. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1):135-40.
- Owen A, Wiles J, Swaine I. Effect of isometric exercise on resting blood pressure: a meta analysis. *J Hum Hypertens*. 2010;24(12):796-800.
- Carvalho PR, Barros GW, Melo TT, Santos PG, Oliveira GT, D'Amorim IR. Efeito dos treinamentos aeróbio, resistido e concorrente na pressão arterial e morfologia de idosos normotensos e hipertensos. *Rev Bras Ativ Fis e Saúde*. 2013;18(3):363-70.
- Lamina S. Effects of continuous and interval training programs in the management of hypertension: a randomized controlled trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2010;12(11):841-9.
- Cardoso CG, Jr., Gomides RS, Queiroz AC, Pinto LG, da Silveira Lobo F, Tinucci T, et al. Acute and chronic effects of aerobic and resistance exercise on ambulatory blood pressure. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010;65(3):317-25.
- Stensvold D, Tjonna AE, Skaug EA, Aspenes S, Stolen T, Wisloff U, et al. Strength training versus aerobic interval training to modify risk factors of metabolic syndrome. *J Appl Physiol (1985)*. 2010;108(4):804-10.
- Nascimento Dda C, Tibana RA, Benik FM, Fontana KE, Ribeiro Neto F, Santana FS, et al. Sustained effect of resistance training on blood pressure and hand grip strength following a detraining period in elderly hypertensive women: a pilot study. *Clin Interv Aging*. 2014;9:219-25.
- Blumenthal JA, Siegel WC, Appelbaum M. Failure of exercise to reduce blood pressure in patients with mild hypertension. Results of a randomized controlled trial. *JAMA*. 1991;266(15):2098-104.
- Cononie CC, Graves JE, Pollock ML, Phillips MI, Sumners C, Hagberg JM. Effect of exercise training on blood pressure in 70- to 79-yr-old men and women. *Med Sci Sports Exerc*. 1991;23(4):505-11.
- Alves LL, Forjaz CL. Influence of aerobic training intensity and volume on blood pressure reduction in hypertensives. *R bras Ci e Mov*. 2007;15(3):115-22.
- Laterza MC, de Matos LD, Trombetta IC, Braga AM, Roveda F, Alves MJ, et al. Exercise training restores baroreflex sensitivity in never-treated hypertensive patients. *Hypertension*. 2007;49(6):1298-306.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute.; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42(6):1206-52.
- Wonisch M, Hofmann P, Fruhwald FM, Kraxner W, Hodl R, Pokan R, et al. Influence of beta-blocker use on percentage of target heart rate exercise prescription. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2003;10(4):296-301.
- Norton K, Olds T, Australian Sports Commission; 1996. Anthropometrica: a textbook of body measurement for sports and health courses. Sydney (Australia): UNSW Press; 1996.
- Gellish RL, Goslin BR, Olson RE, McDonald A, Russi GD, Moudgil VK. Longitudinal modeling of the relationship between age and maximal heart rate. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39(5):822-9.
- Okamoto T, Masuhara M, Ikuta K. Effects of eccentric and concentric resistance training on arterial stiffness. *J Hum Hypertens*. 2006;20(5):348-54.
- Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10022):957-67.
- Forjaz CL, Rondon MUPB, Negrão CE. Efeitos hipotensores e simpáticos do exercício aeróbio na hipertensão arterial. *Rev Bras Hipertens*. 2005;12(4):245-50.
- Kingwell BA. Nitric oxide as a metabolic regulator during exercise: effects of training in health and disease. *FASEB J*. 2000;14(12):685-96.
- Polito MD, Farinatti PT. The effects of muscle mass and number of sets during resistance exercise on postexercise hypotension. *J Strength Cond Res*. 2009;23(8):2351-7.
- Santana HA, Moreira SR, Asano RY, Sales MM, Cordova C, Campbell CS, et al. Exercise intensity modulates nitric oxide and blood pressure responses in hypertensive older women. *Aging Clin Exp Res*. 2013;25(1):43-8.
- Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(1):e004473.
- Moraes MR, Bacurau RF, Casarini DE, Jara ZP, Ronchi FA, Almeida SS, et al. Chronic conventional resistance exercise reduces blood pressure in stage 1 hypertensive men. *Journal of strength and conditioning research / National Strength & Conditioning Association*. 2012;26(4):1122-9.
- Kokkinos PF, Narayan P, Collier JA, Pittaras A, Notargiacomo A, Reda D, et al. Effects of regular exercise on blood pressure and left ventricular hypertrophy in African-American men with severe hypertension. *N Engl J Med*. 1995;333(22):1462-7.
- Seals DR, Reiling MJ. Effect of regular exercise on 24-hour arterial pressure in older hypertensive humans. *Hypertension*. 1991;18(5):583-92.
- Jennings G, Deakin G, Korner P, Kingwell B, Nelson L. What is the dose-response relationship between exercise training and blood pressure. *Ann Med*. 1991;23(3):313-8.

Níveis de MCP-1 estão Associados com Remodelamento Cardíaco mas não com Hipertensão Resistente

MCP-1 Levels are Associated with Cardiac Remodeling but not with Resistant Hypertension

Alessandra Mileni Versuti Ritter, Ana Paula Cabral de Faria, Andrea Sabbatini, Nathalia Batista Corrêa, Veridiana Brunelli, Rodrigo Modolo, Heitor Moreno

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP – Brasil

Resumo

Fundamentos: A hipertensão arterial é um processo crônico de baixo grau inflamatório, associado com liberação de citocinas e desenvolvimento de lesão em órgãos-alvo. A desregulação dos níveis de proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1) tem sido associada com elevação da pressão arterial e complicações cardiovasculares; porém, os mecanismos envolvidos são complexos e ainda não foram inteiramente elucidados.

Objetivo: O objetivo deste estudo foi comparar os níveis de MCP-1 em pacientes com hipertensão resistente (HR) versus pacientes com hipertensão de grau leve a moderado (HAS) e sua associação com a presença ou ausência de hipertrofia ventricular esquerda (HVE) em todos os indivíduos hipertensos.

Métodos: Foram incluídos 256 indivíduos hipertensos: 120 com HR e 136 com HAS. Foi investigada a relação entre os níveis circulantes de MCP-1 e pressão arterial, dados bioquímicos, perfil hematológico e dano cardíaco nos grupos HR e HAS. Os níveis plasmáticos de MCP-1 foram medidos por ELISA e a HVE foi avaliada por ecocardiografia.

Resultados: Não encontramos diferença nos níveis de MCP-1 entre indivíduos com HR e HAS. Por outro lado, encontramos níveis mais baixos de MCP-1 em pacientes com HVE (105 pg/mL [100 – 260 pg/mL] versus 136 pg/mL [100 – 200 pg/mL], respectivamente, $p = 0,005$) em comparação a pacientes sem HVE. Um modelo de regressão logística ajustado para o índice de massa corporal (IMC), idade, raça, níveis de aldosterona e presença de diabetes e HR mostrou que os níveis medianos de MCP-1 (2,55 pg/mL [1,22 – 5,2 pg/mL], $p = 0,01$) estiveram independentemente associados com HVE em toda a população de hipertensos.

Conclusão: Como os níveis de MCP-1 foram semelhantes em indivíduos tanto com HR quanto HAS e estiveram diminuídos em pacientes hipertensos com HVE, nosso estudo sugere uma possível redução nos níveis de MCP-1 em indivíduos hipertensos com HVE, independente do grau da hipertensão. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(4):331-338)

Palavras-chave: Hipertensão; Citocinas; Proteínas Químioatraentes de Monócitos; Hipertrofia Ventricular Esquerda; Remodelamento Cardíaco.

Abstract

Background: Hypertension is a chronic, low-grade inflammation process associated with the release of cytokines and development of target organ damage. Deregulated monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) levels have been associated with high blood pressure and cardiovascular complications; however, the mechanisms involved are complex and not fully understood.

Objective: This study aimed to compare the levels of MCP-1 in patients with resistant (RH) versus mild-to-moderate (HTN) hypertension and their association with the presence or absence of left ventricular hypertrophy (LVH) in all hypertensive subjects.

Methods: We enrolled 256 hypertensive subjects: 120 RH and 136 HTN, investigating the relationship between circulating MCP-1 levels and blood pressure, biochemical data, hematologic profile, and cardiac damage within the RH and HTN groups. Plasma MCP-1 levels were measured by ELISA and LVH was assessed by echocardiography.

Results: We found no difference in MCP-1 levels between RH and HTN subjects. On the other hand, we encountered lower MCP-1 levels in patients with LVH (105 pg/mL [100 – 260 pg/mL] versus 136 pg/mL [100 – 200 pg/mL], $p = 0.005$, respectively) compared with those without LVH. A logistic regression model adjusted for body mass index (BMI), age, race, aldosterone levels, and presence of diabetes and RH demonstrated that median levels of MCP-1 (2.55 pg/mL [1.22 – 5.2 pg/mL], $p = 0.01$) were independently associated with LVH in the entire hypertensive population.

Conclusion: Since MCP-1 levels were similar in both RH and HTN subjects and decreased in hypertensive patients with existing LVH, our study suggests a possible downregulation in MCP-1 levels in hypertensive individuals with LVH, regardless of hypertension strata. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(4):331-338)

Keywords: Refractory Hypertension; Cytokines; Monocyte Chemoattractant Proteins; Left Ventricular Hypertrophy.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Alessandra Mileni Versuti Ritter •

Rua Alexandre Fleming, 105. CEP 13084-971, Campinas, SP – Brasil

E-mail: ale_mileni@hotmail.com, ale.versuti@gmail.com

Artigo recebido em 24/08/16, revisado em 21/11/16, aceito em 13/12/16

DOI: 10.5935/abc.20170033

Introdução

A hipertensão arterial resistente (HR) é definida como uma condição na qual os pacientes apresentam (i) pressão arterial (PA) descontrolada ($\geq 140/90$ mmHg) apesar do uso de doses máximas recomendadas ou toleradas de três ou mais medicamentos anti-hipertensivos, ou (ii) PA controlada com uso de pelo menos quatro medicamentos.^{1,2} A alta prevalência de lesões em órgãos-alvo (LOA), como a hipertrofia ventricular esquerda (HVE), é mais elevada em pacientes com HR em comparação àqueles com hipertensão arterial leve/moderada (HAS)^{1,3} e é considerada preditora de eventos cardiovasculares futuros nessa população específica de HR.⁴

Muitas linhas de evidência estabeleceram que a hipertensão arterial é um processo crônico de inflamação de baixo grau que desempenha um papel fundamental no desenvolvimento e manutenção de LOA.^{5,6} Vários mediadores inflamatórios estão aumentados em indivíduos hipertensos,⁷ incluindo a proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1).⁸ A MCP-1, também conhecida como CCL2, pode ser produzida por diferentes células e é responsável pela migração de monócitos e macrófagos para o tecido,⁹ exacerbando o dano local.

Modelos experimentais de hipertensão mostraram que a infiltração de células inflamatórias (macrófagos) nas paredes vasculares está fortemente relacionada a um aumento da PA¹⁰ e alterações cardiovasculares.^{11,12} Um estudo clínico sugeriu que os níveis de MCP-1 podem variar de acordo com o grau de hipertensão,⁸ indicando uma biomarcador dependente da fase da doença.

Embora alguns autores tenham demonstrado que o aumento dos níveis de MCP-1/CCL2 e macrófagos no coração contribui para o dano cardíaco,^{13,14} outros apontam que os macrófagos têm um efeito cardioprotetor.¹⁵ De fato, um estudo mostrou que a depleção de macrófagos acelera o desenvolvimento de cardiomiopatia em ratos hipertensos.¹⁵ Este efeito poderia ser explicado por uma capacidade de manutenção da homeostase cardíaca durante algumas doenças cardíacas.¹⁴

Apesar destes achados, a relação da MCP-1 com a HR e o dano cardíaco no cenário clínico ainda não está estabelecida. Portanto, este estudo foi desenvolvido para avaliar os níveis de MCP-1 em indivíduos com HR em comparação a indivíduos com HAS e sua associação com HVE em ambos os grupos de hipertensos.

Métodos

Sujeitos do estudo

Uma amostra de conveniência de 256 pacientes hipertensos do Ambulatório de Hipertensão Resistente da Universidade de Campinas (Campinas, Brasil) foi incluída neste estudo transversal.

Os pacientes foram diagnosticados com HR após um protocolo de 6 meses para excluir pseudorresistência (hipertensão do avental branco e má adesão aos medicamentos) com monitorização ambulatorial da PA (MAPA), questionário de Morisky e contagem de pílulas. A hipertensão secundária (estenose da artéria renal,

feocromocitoma e hiperaldosteronismo primário) também foi excluída. Estes indivíduos foram incluídos no grupo com HR. Além disso, os pacientes com PA controlada em uso de três ou menos medicamentos anti-hipertensivos, ou PA ainda não controlada com uso de dois ou menos destes medicamentos foram classificados como tendo HAS e também incluídos no estudo.

Os pacientes foram classificados em dois grupos: HR (n = 120) e HAS (n = 136). Adicionalmente, ambos os grupos HR e HAS foram combinados para avaliação dos níveis de MCP-1 de acordo com (1) a presença ou ausência de HVE (115 g/m² para homens e 95 g/m² para as mulheres)¹⁶ e (2) gravidade da HVE, considerando os pacientes sem HVE como nível 0; pacientes com HVE e índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE) < mediana (121 g/m²) como nível 1 e aqueles com HVE e IMVE $\geq$ mediana (121 g/m²) como nível 2.

Todos os requisitos éticos para estudos realizados em seres humanos foram rigorosamente seguidos. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Campinas (São Paulo, Brasil) (aprovação nº 1.112.881/2015) e foi conduzido em conformidade com a Declaração de Helsinki. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido antes da inclusão no estudo.

Medidas da pressão arterial de consultório

Um profissional da saúde treinado realizou a medida da PA de consultório pelo menos três vezes com utilização de um esfigmomanômetro digital certificado (HEM-907 XL OMRON Healthcare Inc., Bannockburn, IL, EUA), de acordo com as diretrizes de 2013 da Sociedade Europeia de Hipertensão (ESH).¹⁷ A média de duas ou três medidas consecutivas foi utilizada quando a diferença entre as medidas foi inferior a 5 mmHg.

Monitorização ambulatorial da pressão arterial

A MAPA de 24 horas foi realizada com um aparelho oscilométrico automático (Spacelabs 90207; Spacelabs Inc.). As medidas foram obtidas a cada 20 minutos durante todo o período de 24 horas. Os sujeitos foram instruídos a manter suas atividades diárias normais, evitando excesso de atividade física, e a tomar nota do seu período de sono em um diário pessoal. Foi calculada a média da PA durante a vigília e o sono.

Ecocardiografia

Especialistas experientes cegos em relação aos dados clínicos dos pacientes mediram os parâmetros ecocardiográficos (Siemens Acuson CV70, Munique, Baviera, Alemanha) com uso de ecocardiografia bidimensional orientada pelo modo M. O diâmetro diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo (VE) e a espessura da parede do septo interventricular e da parede posterior foram medidos de acordo com a onda QRS do eletrocardiograma. A massa do VE foi calculada pela fórmula recomendada pela Sociedade Americana de Ecocardiografia (*American Society of Echocardiography*, ASE)¹⁸ e o IMVE foi calculado dividindo a massa do VE pela superfície corporal. Um IMVE superior a 115 g/m² para homens e 95 g/m² para mulheres caracterizou a presença de HVE.¹⁶

Artigo Original

Coleta de soro e avaliações laboratoriais

Amostras de sangue foram retiradas da veia antecubital através de punção atraumática após 8 horas de jejum. Os níveis plasmáticos de MCP-1 foram medidos através de ensaio de imunoabsorção por ligação enzimática (ELISA; R&D Systems, Inc., Minneapolis, MN, EUA), de acordo com instruções do fabricante. Radioimunoensaio (Immunotech SAS, Marselha, França) foi utilizado para medir o nível de aldosterona plasmática de acordo com as instruções do fabricante. A razão neutrófilo/linfócito (RNL) foi calculada pela contagem absoluta de neutrófilos dividida pela contagem absoluta de linfócitos. Além disso, foram medidos também os níveis séricos de colesterol total, colesterol ligado à lipoproteína de baixa e alta densidade, triglicerídeos, glicose e creatinina. O clearance de creatinina ($\text{mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$) foi medido em amostra de urina coletada durante 24 horas.

Análise estatística

Os dados descritivos estão apresentados como média $\pm$ desvio padrão (DP) para dados paramétricos ou mediana (intervalo interquartil [IIQ]) para dados não paramétricos. A distribuição dos dados foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. O teste *t* de Student não pareado ou o teste de Mann-Whitney foi realizado para comparar os dois grupos, enquanto o teste de Kruskal-Wallis ou análise de variância (ANOVA), seguido de pós-teste de Dunn ou Bonferroni, respectivamente, foram usados para grupos de três, de acordo com a distribuição de dados. As variáveis categóricas estão apresentadas como frequências e/ou percentagens e foram comparadas pelo teste de Fisher. A correlação de Spearman testou a associação de dados não paramétricos. Também realizamos regressão logística múltipla para a presença de HVE ajustada para a idade, níveis de aldosterona, índice de massa corporal (IMC), raça, presença de diabetes, presença de HR e níveis medianos de MCP-1 (categorizados pelo valor mediano $< 125 \text{ pg/mL}$) em indivíduos hipertensos. O nível de significância estatística considerado foi de $< 0,05$.

As análises foram realizadas utilizando o programa Sigmaplot (Systat Software, Inc, v.12, Chicago, IL, EUA).

Resultados

A Tabela 1 mostra as características gerais, dados bioquímicos e perfil hematológicos dos 256 sujeitos hipertensos. Encontramos uma percentagem maior de indivíduos diabéticos e da raça negra no grupo HR quando comparado com o grupo HAS. Além disso, pacientes com HR mostraram PA sistólica (PAS) medida em consultório e níveis de aldosterona mais elevados, uma maior incidência de HVE e desequilíbrio nos perfis lipídicos e glicídicos em comparação aos sujeitos com HAS. Por outro lado, não encontramos diferença em parâmetros hematológicos entre os grupos.

Observamos que indivíduos com HR usavam um número maior de medicamentos anti-hipertensivos e uma proporção maior de quase todas as classes de anti-hipertensivos, com exceção de antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARAs) (Tabela 2). Além disso, o número de indivíduos em

uso de estatina foi maior entre indivíduos com HAS quando comparados aos com HR.

Em relação aos níveis de MCP-1, não encontramos diferença entre sujeitos com HR e HAS ($153 \pm 93 \text{ pg/mL}$ versus $178 \pm 120 \text{ pg/mL}$, respectivamente, $p = 0,47$) (Figura 1). No entanto, quando combinamos os grupos HR e HAS e avaliamos os níveis de MCP-1 de acordo com a presença ou ausência de HVE, encontramos níveis de MCP-1 inferiores em pacientes com HVE em comparação com aqueles sem HVE (105 pg/mL [$100 - 260 \text{ pg/mL}$] versus 136 pg/mL [$100 - 200 \text{ pg/mL}$], respectivamente, $p = 0,005$) (Figura 2A). Além disso, quando estratificamos os níveis de IMVE de acordo com os três graus de gravidade da HVE, observamos que os pacientes com maior grau de hipertrofia ($\text{IMVE} > 125 \text{ g/m}^2$ - nível 2) apresentaram níveis de MCP-1 mais baixos comparados com aqueles com o menor grau (níveis 0 e 1) (Figura 2B). Em segundo lugar, os sujeitos com grau mais baixo (nível 0) e intermediário (nível 1) de HVE demonstraram níveis semelhantes de MCP-1.

Por último, o modelo de regressão logística mostrou que os níveis de MCP-1 estiveram inversamente associados com a presença de HVE após ajustes para IMC, idade, raça, nível de aldosterona e a presença de diabetes e HR (Tabela 3).

Discussão

O principal achado deste estudo foi a associação entre os níveis de MCP-1 e a presença de HVE em indivíduos hipertensos, especialmente naqueles com HVE avançada, independente de resistência ao tratamento anti-hipertensivo.

Fortes evidências apoiam o papel do processo inflamatório na hipertensão.¹⁹ Tanto os pacientes com HR quanto aqueles com HAS apresentam níveis mais elevados de citocinas inflamatórias, que por sua vez estão relacionados com LOA.⁶ A MCP-1 é uma citocina proinflamatória com potente atividade quimiotática para monócitos e macrófagos.⁵ O recrutamento e a ativação dos monócitos em modelos de ratos parecem estar envolvidos com a hipertensão e o processo de LOA²⁰ através do aumento do estresse oxidativo na parede vascular.¹⁰ Além disso, camundongos com ausência de receptor para a MCP-1 não apresentam fibrose cardíaca ou acúmulo de fibroblastos no coração após infusão de angiotensina,²¹ sugerindo que a MCP-1 e seu receptor possam ter um papel importante no dano cardíaco.

Um estudo recente mostrou que indivíduos com HR têm níveis mais elevados de MCP-1 quando comparados a indivíduos normotensos.²² No entanto, não encontramos diferenças nos níveis de MCP-1 entre indivíduos com HR e HAS, sugerindo uma ausência de associação entre a MCP-1 e resistência a medicamentos anti-hipertensivos.

Em relação aos níveis de MCP-1 em pacientes hipertensos, os dados são limitados e conflitantes.^{11,23} Um estudo mostrou níveis mais elevados de MCP-1 em pacientes com hipertensão arterial sem tratamento em comparação a controles e pacientes com hipertensão sistólica isolada.²³ Mirhazef et al.⁸ propuseram que as citocinas são dependentes do estágio da hipertensão. De fato, estes autores encontraram níveis de MCP-1 semelhantes entre indivíduos normotensos, com pré-hipertensão e com hipertensão estágio 2, mas níveis mais

Tabela 1 – Características gerais dos indivíduos com hipertensão resistente e hipertensão leve a moderada

	Hipertensos (n = 256)		
	HAS (n = 136)	HR (n = 120)	Valor de p
Dados Clínicos			
Idade (anos)	65 ± 10	60 ± 11	< 0,001
Mulheres (%)	62	67	0,50
Raça negra (%)	13	44	< 0,001
Diabetes (%)	38	51	0,05
PAS de consultório (mmHg)	139 (131 – 148)	147 (134 – 160)	< 0,001
PAD de consultório (mmHg)	81 (76 – 86)	83 (78 – 92)	0,09
PAS MAPA (mmHg)	127 (118 – 135)	130 (117 – 143)	0,18
PAD MAPA (mmHg)	76 (70 – 81)	77 (70 – 83)	0,34
IMVE (g/m²)	100 (87 – 119)	113 (95 – 142)	< 0,001
Dados Bioquímicos			
Proteína C reativa (mg/dL)	0,3 (0,2 – 0,6)	0,3 (0,2 – 0,6)	0,72
Colesterol (mg/dL)	165 (140 – 185)	181 (151 – 209)	0,003
HDL (mg/dL)	49 (42 – 57)	46 (38 – 54)	0,02
LDL (mg/dL)	87 (67 – 107)	98 (79 – 127)	0,002
Triglicerídeos (mg/dL)	108 (80 – 151)	129 (93 – 185)	0,019
HbA1c (%)	6,0 (5,8 – 6,5)	6,3 (6,0 – 7,8)	0,007
Glicose (mg/dL)	97 (90 – 107)	101 (89 – 132)	0,12
Creatinina (mg/dL)	0,94 (0,8 – 1,1)	0,97 (0,8 – 1,2)	0,15
Clearance de creatinina (mL/min/1,73 m²)	65 (28 – 93)	81 (62 – 98)	0,05
Aldosterona (ng/dL)	68 (43 – 115)	98 (60 – 179)	< 0,001
Perfil Hematológico			
Leucócitos (mm³)	6,6 (6 – 8)	7,4 (6 – 8)	0,03
Monócitos %	8 (7 – 9)	8 (6 – 9)	0,79
Linfócitos %	30 ± 7	30 ± 8	0,85
Basófilos %	0,4 (0,2 – 0,5)	0,4 (0,3 – 0,6)	0,41
Eosinófilos %	3 (2 – 4)	2 (1 – 3)	0,43
Neutrófilos %	59 ± 7	58 ± 10	0,60
RNL	2 (1,8 – 2,3)	2 (1,4 - 2,6)	0,80

HAS: indivíduos com hipertensão leve a moderada; HR: indivíduos com hipertensão resistente; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; MAPA: monitorização ambulatorial da pressão arterial; IMVE: índice de massa do ventrículo esquerdo; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HbA1c: hemoglobina glicosilada; RNL razão neutrófilo/linfócito. As variáveis contínuas estão representadas como média ± desvio padrão (DP) para dados paramétricos ou mediana (1^o, 3^o quartis) para dados não paramétricos. As variáveis categóricas estão representadas em porcentagens. Os testes t de Student e de Mann-Whitney foram realizados de acordo com a distribuição dos dados e o teste exato de Fisher foi utilizado para comparar variáveis categóricas.

elevados de MCP-1 em indivíduos com hipertensão estágio 1 em comparação com os seus controles.²⁴ Por outro lado, encontramos níveis semelhantes de MCP-1 entre indivíduos com HR e HAS, apesar das diferenças de PAS entre os grupos. Além disso, uma análise de regressão logística múltipla mostrou que não houve influência dos níveis de PA na MCP-1 circulante, após ajuste para potenciais confundidores (dados não mostrados).

É bem descrito que indivíduos com HR representam um grupo com fenótipo desfavorável em comparação com indivíduos com HAS. Com isto, esperava-se que o subgrupo

com HR tivesse níveis elevados de aldosterona,¹ presença de HVE²⁵ e um número maior de indivíduos da raça negra, uma vez que estas são características estreitamente relacionadas com a presença de HR. No entanto, não existem dados na literatura mostrando uma influência destes parâmetros sobre níveis de MCP-1.

Da mesma maneira que os níveis semelhantes de MCP-1 em nossos grupos, não encontramos diferença nos níveis de proteína C reativa e número de monócitos entre indivíduos com HR e HAS, mostrando que o estado inflamatório possa ser semelhante em ambos os grupos, corroborando outros

Tabela 2 – Uso de medicamento por indivíduos com hipertensão resistente e hipertensão leve a moderada

Hipertensos (n = 256)			
	HAS (n = 136)	HR (n = 120)	Valor de p
Drogas anti-hipertensivas			
Número de classes	2 (2 – 3)	4 (4 – 5)	< 0,001
Diuréticos (%)	66	91	< 0,001
Espironolactona (%)	2	40	< 0,001
IECAs (%)	16	37	< 0,001
ARAs (%)	74	55	0,003
BCCs (%)	46	84	< 0,001
Betabloqueadores (%)	14	69	< 0,001
Outras drogas			
Agentes hipoglicemiantes (%)	38	51	0,05
Estatina (%)	75	57	0,003

HAS: indivíduos com hipertensão leve a moderada; HR: indivíduos com hipertensão resistente; IECAs: inibidores da enzima de conversão da angiotensina; ARAs: antagonistas do receptor da angiotensina; BCCs: bloqueadores do canal de cálcio. As variáveis categóricas estão apresentadas como números ou porcentagens. O teste de Fisher foi realizado para comparar variáveis categóricas.

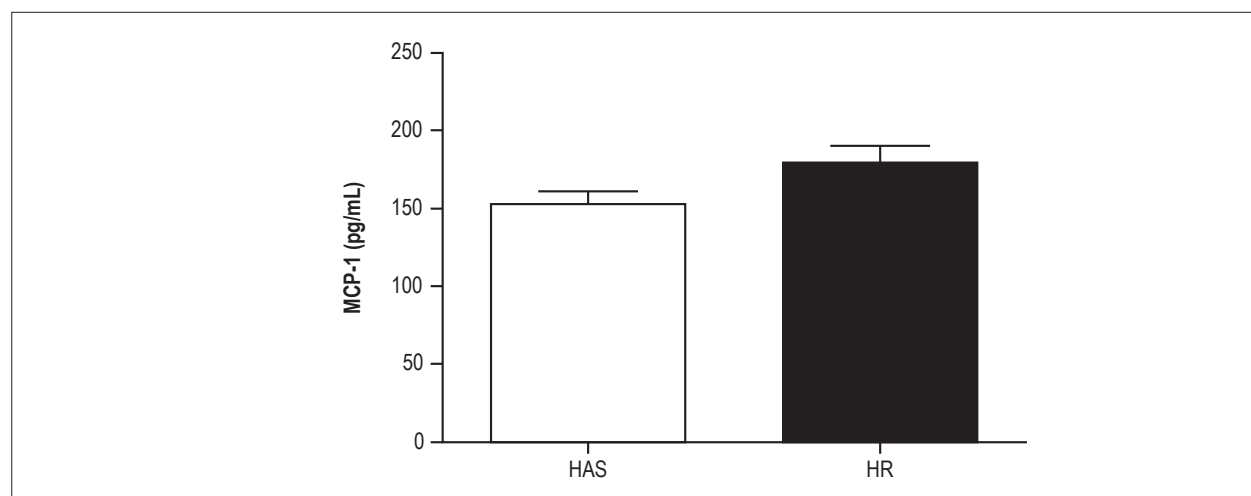


Figura 1 – Níveis plasmáticos de MCP-1 em indivíduos com hipertensão resistente (HR, n = 119, 153 ± 93 pg/mL) e hipertensão leve a moderada (HAS, n = 114, 178 ± 120 pg/mL, p = 0,47). Os valores estão expressos como média ± desvio padrão (DP).

estudos que não encontraram diferença em alguns mediadores inflamatórios entre esses grupos.^{6,26-28} Os achados semelhantes entre a HR e a HAS podem indicar um processo inflamatório independente da PA.

O dano cardíaco é uma resposta adaptativa à sobrecarga crônica da PA, resultando em crescimento hipertrófico de cardiomiócitos.²⁹ Até o momento, o mecanismo subjacente envolvido nesta LOA permanece desconhecido, embora evidências apoiem o fato de que células inflamatórias especializadas – incluindo monócitos – contribuam para a lesão tecidual através da interação célula-a-célula realizada por quimiocinas como a MCP-1.³⁰

Recentemente, a ideia de que o sistema imunológico inato desempenhe um papel importante na fase inicial e nas fases

crônicas da lesão cardíaca tem sido aventada. Um estudo experimental no início da fase inflamatória da cicatrização do infarto revelou um acentuado aumento nos níveis de MCP-1, resultando em intensa infiltração de monócitos no miocárdio, enquanto uma situação inversa foi observada na fase crônica – uma redução dos níveis de MCP-1.³¹

Além disso, Weinberger et al.¹² demonstraram que os macrófagos no miocárdio sofrem mudanças dinâmicas ao curso da vida e o CCL-2 – receptor para MCP-1 – ajuda a identificar especialmente macrófagos que migraram recentemente da circulação. Considerando ambos os estudos em conjunto, nós especulamos que a MCP-1 possa também variar durante o desenvolvimento de LOA na hipertensão, na qual a MCP-1 está suprimida em pacientes com HVE e hipertensão arterial

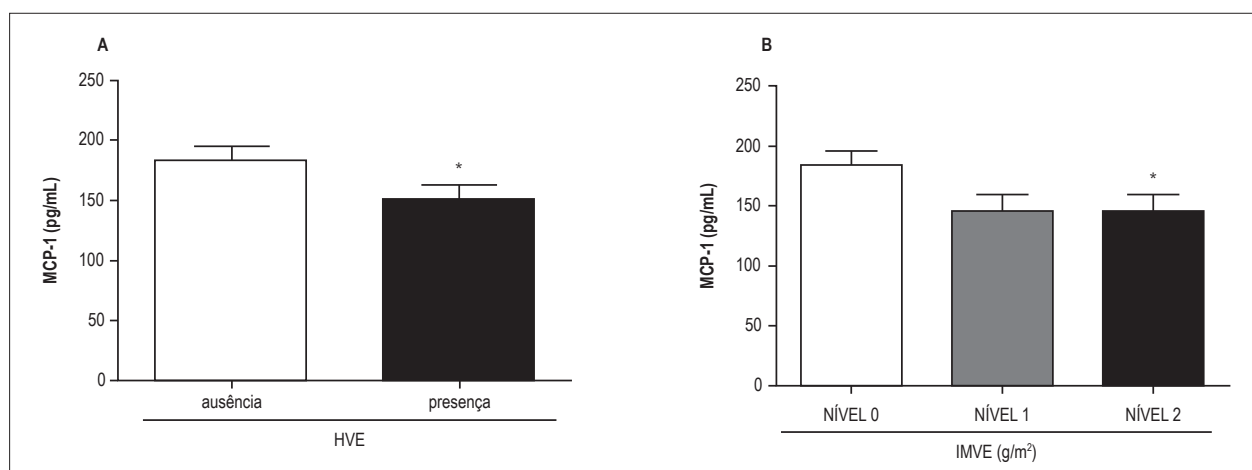


Figura 2 – Níveis plasmáticos de MCP-1 de acordo com (A) presença ($n = 96$) ou ausência ($n = 94$) de hipertrofia ventricular esquerda (HVE) (valor de corte para homens 115 g/m^2 e para mulheres 95 g/m^2) e (B) segundo o grau de HVE em todos os indivíduos hipertensos (hipertensão resistente e hipertensão leve a moderada): nível 0 = pacientes sem HVE (índice de massa do ventrículo esquerdo [IMVE] $< 115 \text{ g/m}^2$ em homens e $< 95 \text{ g/m}^2$ em mulheres); nível 1 = pacientes com HVE e níveis de IMVE $< 121 \text{ g/m}^2$; e nível 2 = pacientes com níveis de IMVE $\geq 121 \text{ g/m}^2$. Os valores estão expressos como média $\pm$ desvio padrão (DP). (A) * $p = 0,005$ em comparação com a ausência de HVE e (B) * $p = 0,01$ em comparação com o nível 0.

Tabela 3 – Regressão logística múltipla para a presença de hipertrofia ventricular esquerda (HVE) em todos os indivíduos hipertensos (hipertensão resistente e hipertensão leve a moderada)

Variável	Razão de chances (intervalo de confiança de 95%)	Valor de p
MCP-1 < 125 pg/mL	2,55 (1,2 - 5,2)	0,01
Presença de diabetes	0,64 (0,3 - 1,1)	0,21
Hipertensão resistente	3,7 (1,5 - 8,6)	0,003
Aldosterona (ng/dL)	1,0 (1 - 1)	0,97

A MCP-1 foi categorizada pelo valor da mediana.

de longa duração. Isso pode contribuir para apoiar os nossos achados de que a MCP-1 possa ser regulada de maneira diferente de acordo com o grau de dano ao órgão.

É importante destacar que os medicamentos anti-hipertensivos têm algumas propriedades anti-inflamatórias e podem exercer influência sobre as quimiocinas.³² Consistente com estes relatórios, foi encontrada uma diminuição dos níveis de MCP-1 após administração de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA).³³ Por outro lado, o uso de losartana não alterou os níveis de MCP-1.³³ Os autores sugeriram que apenas os IECAs poderiam mudar os níveis de MCP-1 através de um aumento de óxido nítrico e síntese de prostaglandinas.³³ No entanto, o mecanismo preciso ainda merece maior investigação.

Uma vez que indivíduos com HR estavam em uso de um maior número de medicamentos anti-hipertensivos em comparação aos indivíduos com HAS, nós avaliamos a potencial influência destas medicações sobre os níveis de MCP-1. Uma análise de regressão linear múltipla, ajustada para idade, presença de HVE e HR, revelou que apenas os betabloqueadores estiveram independentemente associados com os níveis de MCP-1 (coeficiente beta = 55, erro padrão [EP] = 20, $p < 0,01$). No entanto, esta possível interferência pode não ter afetado o resultado do nosso estudo, já que

indivíduos com HR apresentavam níveis semelhantes de MCP-1 em relação aos com HAS, apesar do uso de uma maior proporção de agentes betabloqueadores.

Uma vez que os níveis de MCP-1 não refletem necessariamente a sua concentração tecidual, esta seria apontada como a principal limitação do nosso estudo. Podemos também citar como limitações a falta de um grupo controle de normotensos e a possível interferência dos medicamentos anti-hipertensivos nos níveis de MCP-1. No entanto, devido a razões éticas, o washout destes medicamentos em pacientes com HR não deve ser realizado. Por conseguinte, como este é um estudo observacional, não podemos inferir uma relação causal entre o remodelamento cardíaco e as alterações nos níveis de MCP-1.

Conclusão

Os níveis semelhantes de citocina em indivíduos com HR e HAS e os níveis mais baixos de MCP-1 em pacientes com HVE sugerem (i) uma possível redução dos níveis de MCP-1 em pacientes hipertensos com estágio avançado de dano cardíaco e (ii) alta ativação da migração de monócitos pela MCP-1 nestes pacientes hipertensos que

estão desenvolvendo alterações estruturais cardíacas. A modulação de quimiocinas representa uma interessante abordagem terapêutica; portanto, mais estudos clínicos são necessários para definir o potencial envolvimento dos cursos da hipertensão e do remodelamento cardíaco e alterações nos níveis de MCP-1.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Redação do manuscrito: Ritter AMV; Obtenção de dados: Ritter AMV, Faria APC, Sabbatini A, Corrêa NB, Brunelli V; Análise e interpretação dos dados: Faria APC, Ritter AMV, Sabbatini A; Análise estatística: Ritter AMV, Faria APC; Obtenção de financiamento: Moreno H; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual

importante: Ritter AMV, Faria APC, Sabbatini A, Corrêa NB, Brunelli V, Modolo R, Moreno H.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pela FAPESP e CNPq.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

- Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN, Pimenta E, Aban I, Oparil S, et al. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med*. 2008;168(11):1159-64.
- Myat A, Redwood SR, Qureshi AC, Spertus JA, Williams B. Resistant hypertension. *BMJ*. 2012; 345:e7473.
- Lotufo PA, Pereira AC, Vasconcellos PS, Santos IS, Mill JG, Bensenor IM. Resistant hypertension: risk factors, subclinical atherosclerosis, and comorbidities among adults—the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015;17(1):74-80.
- Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Michev I, Salerno M, Fusi V, et al. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens*. 2001;19(11):2063-70.
- Schiffman EL. The immune system: role in hypertension. *Can J Cardiol*. 2013;29(5):543-8.
- Barbaro NR, Fontana V, Modolo R, De Faria AP, Sabbatini AR, Fonseca FH, et al. Increased arterial stiffness in resistant hypertension is associated with inflammatory biomarkers. *Blood Press*. 2015;24(1):7-13.
- Leibowitz A, Schiffman EL. Immune mechanisms in hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2011;13(6):465-72.
- Mirhazef SR, Mohebbati M, Feiz Disfani M, Saberi Karimian M, Ebrahimi M, Avan A, et al. An imbalance in serum concentrations of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2014;8(9):614-23.
- Luster AD. Chemokines—chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Engl J Med*. 1998;338(7):436-45.
- Rodriguez-Iturbe B, Vaziri ND, Herrera-Acosta J, Johnson RJ. Oxidative stress, renal infiltration of immune cells, and salt-sensitive hypertension: all for one and one for all. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2004;286(4):F606-16.
- Arakelyan A, Petrakova J, Hermanova Z, Boyajyan A, Lukl J, Petrek M. Serum levels of the MCP-1 chemokine in patients with ischemic stroke and myocardial infarction. *Mediators Inflamm*. 2005;2005(3):175-9.
- Weinberger T, Schulz C. Myocardial infarction: a critical role of macrophages in cardiac remodeling. *Front Physiol*. 2015;6:107.
- Wynn TA, Barron L. Macrophages: master regulators of inflammation and fibrosis. *Semin Liver Dis*. 2010;30(3):245-57.
- Fujiu K, Wang J, Nagai R. Cardioprotective function of cardiac macrophages. *Cardiovasc Res*. 2014;102(2):232-9.
- Zandbergen HR, Sharma UC, Gupta S, Verjans JW, van den Borne S, Pokharel S, et al. Macrophage depletion in hypertensive rats accelerates development of cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2009;14(1):68-75.
- Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, et al. ACC/AHA/ASE. ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *J Am Soc Echocardiogr*. 2003;16(10):1091-110.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al; Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281-357.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al; Chamber Quantification Writing Group.; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee.; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1440-63.
- Martynowicz H, Janus A, Nowacki D, Mazur G. The role of chemokines in hypertension. *Adv Clin Exp Med*. 2014;23(3):319-25.
- Harrison DG, Guzik TJ, Lob HE, Madhur MS, Marvar PJ, Thabet SR, et al. Inflammation, immunity, and hypertension. *Hypertension*. 2011;57(2):132-40.
- Xu J, Lin SC, Chen J, Miao Y, Taffet GE, Entman ML, et al. CCR2 mediates the uptake of bone marrow-derived fibroblast precursors in angiotensin II-induced cardiac fibrosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;301(2):H538-47.
- Stumpf C, Raaz D, Klinghammer L, Schneider M, Schmieder RE, Garlisch CD, et al. Platelet CD40 contributes to enhanced MCP-1 levels in patients with resistant hypertension. *Eur J Clin Invest*. 2016;46(6):564-71.

23. Antonelli A, Fallahi P, Ferrari SM, Ghiadoni L, Viridis A, Mancusi C, et al. High serum levels of CXC (CXCL10) and CC (CCL2) chemokines in untreated essential hypertension. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2012;25:(2):387-95.
24. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al., The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289:(19):2560-72. Erratum in: *JAMA*. 2003;290(2):197.
25. Martins LC, Figueiredo VN, Quinaglia T, Boer-Martins L, Yugar-Toledo JC, Martin JF, et al. Characteristics of resistant hypertension: ageing, body mass index, hyperaldosteronism, cardiac hypertrophy and vascular stiffness. *J Hum Hypertens*. 2011;25:(9):532-8.
26. Tayebjee MH, Nadar S, Blann AD, Gareth Beevers D, MacFadyen RJ, Lip GY. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in hypertension and their relationship to cardiovascular risk and treatment: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). *Am J Hypertens*. 2004;17:(9):764-9.
27. Nakamura K, Fushimi K, Kouchi H, Mihara K, Miyazaki M, Ohe T, et al. Inhibitory effects of antioxidants on neonatal rat cardiac myocyte hypertrophy induced by tumor necrosis factor-alpha and angiotensin II. *Circulation*. 1998;98:(8):794-9.
28. Sivasubramanian N, Coker ML, Kurrelmeyer KM, MacLellan WR, DeMayo FJ, Spinale FG, et al. Left ventricular remodeling in transgenic mice with cardiac restricted overexpression of tumor necrosis factor. *Circulation*. 2001. 104:(7):826-31.
29. Nadruz W. Myocardial remodeling in hypertension. *J Hum Hypertens*. 2015;29:(1):1-6.
30. Wu J, Xia S, Kalionis B, Wan W, Sun T. The role of oxidative stress and inflammation in cardiovascular aging. *Biomed Res Int*. 2014;2014:615312.
31. Dewald O, Zymek P, Winkelmann K, Koerting A, Ren G, Abou-Khamis T, et al., CCL2/Monocyte Chemoattractant Protein-1 regulates inflammatory responses critical to healing myocardial infarcts. *Circ Res*. 2005;96:(8):881-9.
32. Duprez DA. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in vascular remodeling and inflammation: a clinical review. *J Hypertens*. 2006;24:(6):983-91.
33. Jilma B, Li-Saw-Hee FL, Wagner OF, Beevers DG, Lip GY. Effects of enalapril and losartan on circulating adhesion molecules and monocyte chemotactic protein-1. *Clin Sci (Lond)*. 2002;103:(2):131-6.

Free Strains de Músculos Papilares em Pacientes com Insuficiência Mitral Funcional e Degenerativa Grave

Papillary Muscle Free Strain in Patients with Severe Degenerative and Functional Mitral Regurgitation

Alev Kilicgedik, Gokhan Kahveci, Ahmet Seyfeddin Gurbuz, Can Yucel Karabay, Ahmet Guler, Suleyman Cagan Efe, Soe Moe Aung, Ugur Arslantas, Serdar Demir, Ibrahim Akin Izgi, Cevat Kirma

Kartal Koşuyolu Heart & Research Hospital, Department of Cardiology, Turkey

Resumo

Fundamento: O papel da função do músculo papilar na regurgitação mitral grave com fração de ejeção do ventrículo esquerdo preservada e reduzida e o método de escolha para avaliar PM ainda são objetos de controvérsia.

Objetivos: Avaliar e comparar a função dos músculos papilares entre pacientes com insuficiência mitral funcional e degenerativa pelo método *free strain*.

Métodos: 64 pacientes com insuficiência mitral grave - 39 pacientes com insuficiência mitral degenerativa grave (grupo IMD) e 25 com insuficiência mitral funcional grave (grupo IMF) - e 30 indivíduos controle (grupo controle) foram incluídos no estudo. A função dos músculos papilares foi avaliada pelo método *free strain* a partir de imagens apicais quatro-câmaras do músculo papilar anterolateral (MPA) e imagens apicais três-câmaras do músculo papilar posteromedial (MPP). Strains circunferenciais e longitudinais globais do ventrículo esquerdo foram avaliados por meio de imagens bidimensionais a partir do rastreamento de conjunto de pontos de cinza (*speckle tracking*).

Resultados: O strain longitudinal global do ventrículo esquerdo (grupo IMD, -17 [-14,2/-20]; grupo IMF, -9 [-7/-10,7]; grupo controle, -20 [-18/-21] $p < 0,001$); strain circunferencial global do ventrículo esquerdo (grupo IMD, -20 [-14,5/-22,7]; grupo IMF, -10 [-7/-12]; grupo controle, -23 [-21/-27,5] $p < 0,001$) e strains de músculos papilares (MPP; grupo IMD, -30,5 [-24/-46,7]; grupo IMF, -18 [-12/-30]; grupo controle, -43 [-34,5/-39,5] $p < 0,001$; MPA; grupo IMD, -35 [-23,5/-43]; grupo IMF, -20 [-13,5/-26]; grupo controle, -40 [-32,5/-48] $p < 0,001$) mostraram-se significativamente diferentes nos grupos. MPA e MPP mostraram-se altamente correlacionados com a FEVE ($p < 0,001$, $p < 0,00$; respectivamente), SLG ($p < 0,001$, $p < 0,001$; respectivamente) e SCG ($p < 0,001$, $p < 0,001$; respectivamente) do VE entre todos os grupos. Não foi encontrada correlação entre os strains de músculos papilares e área eficaz do orifício (AEO) nos grupos de insuficiência mitral grave.

Conclusões: A medição do strain longitudinal de músculos papilares pelo método *free strain* é prática e aplicável. A disfunção dos músculos papilares tem um papel pequeno em IM grave devido a causas degenerativas e funcionais, e a função dos músculos papilares, em geral, parece seguir a função ventricular esquerda. O MPP é o MP mais afetado na insuficiência mitral em ambos os grupos, IMD e IMF (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(4):339-346).

Palavras-chave: Insuficiência da Valva Mitral / diagnóstico; Insuficiência da Valva Mitral / fisiopatologia; Músculos Papilares / fisiopatologia; Diagnóstico por Imagem; Ecocardiografia / métodos; Função Ventricular; Remodelação Ventricular.

Abstract

Fundamento: The role of papillary muscle function in severe mitral regurgitation with preserved and reduced left ventricular ejection fraction and the method of choice to evaluate PM have still been the subjects of controversy.

Objectives: To evaluate and compare papillary muscle function in and between patients with severe degenerative and functional mitral regurgitation by using the free strain method.

Methods: 64 patients with severe mitral regurgitation - 39 patients with degenerative mitral regurgitation (DMR group) and 25 patients with severe functional mitral regurgitation (FMR group) - and 30 control subjects (control group) were included in the study. Papillary muscle function was evaluated through the free strain method from apical four chamber images of the anterolateral papillary muscle (APM) and from apical three chamber images of the posteromedial papillary muscle (PPM). Global left ventricular longitudinal and circumferential strains were evaluated by applying 2D speckle tracking imaging.

Results: Global left ventricular longitudinal strain (DMR group, -17 [-14.2/-20]; FMR group, -9 [-7/-10.7]; control group, -20 [-18/-21] $p < 0.001$), global left ventricular circumferential strain (DMR group, -20 [-14.5/-22.7]; FMR group, -10 [-7/-12]; control group, -23 [-21/-27.5] $p < 0.001$) and papillary muscle strains (PPMS; DMR group, -30.5 [-24/-46.7]; FMR group, -18 [-12/-30]; control group, -43 [-34.5/-39.5] $p < 0.001$; APMS; DMR group, -35 [-23.5/-43]; FMR group, -20 [-13.5/-26]; control group, -40 [-32.5/-48] $p < 0.001$) were significantly different among all groups. APMS and PPMS were highly correlated with LVEF ($p < 0.001$, $p < 0.001$; respectively), GLS ($p < 0.001$, $p < 0.001$; respectively) and GCS ($p < 0.001$, $p < 0.00$; respectively) of LV among all groups. No correlation was found between papillary muscle strains and effective orifice area (EOA) in both groups of severe mitral regurgitation.

Conclusions: Measuring papillary muscle longitudinal strain by the free strain method is practical and applicable. Papillary muscle dysfunction plays a small role in severe MR due to degenerative or functional causes and papillary muscle functions in general seems to follow left ventricular function. PPM is the most affected PM in severe mitral regurgitation in both groups of DMR and FMR (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(4):339-346).

Keywords: Mitral Valve Insufficiency / diagnostic; Mitral Valve Insufficiency / physiopathology; Papillary Muscles / physiopathology; Diagnostic Imaging; Echocardiography / methods; Ventricular Function; Ventricular Remodeling.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Alev Kilicgedik •

Kartal Koşuyolu Heart & Research Hospital, Cardiology Clinic, 34846, Kartal, İstanbul, TR

E-mail: akilicgedik@yahoo.com

Artigo recebido em 29/03/16, revisado em 10/10/16, aceito em 09/12/16.

DOI: 10.5935/abc.20170035

Introdução

A insuficiência mitral (IM) é uma das doenças valvares mais comuns em países desenvolvidos. As principais etiologias de IM são classificadas como degenerativa, dilatada e isquêmica.¹ A IM grave compromete a função ventricular esquerda e piora o prognóstico dos pacientes.² O aparelho subvalvar mitral contribui significativamente para a função ventricular esquerda e a ocorrência de insuficiência mitral. Danos no aparelho subvalvar é prejudicial à função sistólica ventricular esquerda e à insuficiência mitral.^{3,4} A disfunção dos músculos papilares já foi, em alguns estudos, apontada como causa mecânica de insuficiência mitral em pacientes com insuficiência mitral funcional (IMF); mas, em outros, não foi encontrada correlação entre insuficiência mitral e disfunção dos músculos papilares, e até mesmo um efeito atenuante da disfunção dos músculos papilares foi relatada na maioria dos estudos.^{2,3,5-8} Em estudos experimentais, sob o intervalo de carga normal e condições inotrópicas, a contração dos músculos papilares normalmente segue as características gerais da contração ventricular esquerda,⁴ mas uma isquemia ou atordoamento podem interferir nesse curso. É relatado que na insuficiência mitral isquêmica, a diminuição do encurtamento dos músculos papilares, chamado disfunção dos músculos papilares, diminui paradoxalmente o grau de IM.^{5,7} Em pacientes com função do VE normal e IM, um encurtamento fracional é normal, da mesma forma que em pacientes com IM leve ou mais grave.³ Em pacientes com insuficiência mitral degenerativa (IMD), não há conhecimento suficiente sobre o papel da disfunção dos músculos papilares (MP). O papel da função dos músculos papilares na IM grave e o método para avaliar os MP ainda são controversos.^{3,7} O objetivo desse estudo é avaliar e comparar as funções dos músculos papilares entre pacientes com IMD e IMF graves pelo método *free strain*.

Métodos

População do estudo

Trata-se de um estudo prospectivo em que foram incluídos 64 pacientes com IM grave, encaminhados para exames ecocardiográficos no hospital *Kartal Kosuyolu Heart Education and Research Hospital* entre janeiro de 2014 e abril de 2015. Um total de 39 pacientes apresentaram IM degenerativa grave (grupo IMD), e 25 tinham IM funcional grave (grupo IMF). O grupo controle foi composto por 30 indivíduos sem IM e fração de ejeção normal. Os pacientes com IMD (prolapso da válvula mitral, ruptura das cordas tendíneas) e fração de ejeção normal ($> 60\%$) e pacientes com IMF isquêmica ou não-isquêmica com fração de ejeção $< 40\%$ foram inscritos no estudo prospectivamente. No grupo IMD, seis pacientes apresentavam prolapso do folheto anterior, 26 tinham prolapso posterior (18 pacientes com prolapso do segmento P2, 4 pacientes com prolapso do segmento P1 e 4 pacientes com prolapso do segmento P3) e 6 pacientes com síndrome de Barlow. No grupo IMF, 21 pacientes apresentavam doença cardíaca isquêmica sem necessidade de revascularização, e 4 pacientes tinham doença cardíaca dilatada não isquêmica. Pacientes com IM orgânica advinda de outras causas, incluindo doença reumática ou doença

valvar cardíaca degenerativa, calcificação anular mitral e endocardite infecciosa e pacientes com fração de ejeção reduzida foram excluídos do estudo. Apenas pacientes com imagens ecocardiográficas apropriadas foram incluídos no estudo. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética local.

Ecocardiografia padrão

Avaliações padrão de ecocardiografia foram feitas com transdutor de 1 a 5 MHz X5-1 (iE33, Philips Healthcare Inc., Andover, MA, EUA). Os pacientes foram examinados na posição lateral esquerda. As medições foram feitas em média durante 3 ciclos cardíacos consecutivos. Todas as imagens transtorácicas bidimensionais padrão na vista paraesternal do eixo longo, eixo curto, no corte apical quatro, três e duas câmaras, Doppler de cor e Doppler tecidual foram armazenadas em formato cine loop desencadeadas para o complexo QRS. Os diâmetros sistólico e diastólico ventriculares esquerdos foram medidos via ecocardiografia em modo M ou bidimensional. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi calculada de acordo com a fórmula de Simpson, usando-se uma imagem bidimensional da câmara do ventrículo esquerdo durante a sístole e a diástole no corte apical quatro e duas câmaras. A quantificação da insuficiência mitral foi avaliada conforme recomendações.⁹ A área da superfície de isovelocidade proximal (PISA) foi visualizada do corte apical quatro câmaras. O raio da PISA foi medido durante a sístole utilizando-se o primeiro aliasing. O volume regurgitante (VR) e a área eficaz do orifício (AEO) foram obtidos pela fórmula padrão. Para IMD; VR > 60 mL/batida ou AEO $> 0,4$ cm², e para IMF; VR > 30 mL e AEO $> 0,2$ cm² foram considerados IM grave.¹⁰ A configuração dos folhetos mitrais foi avaliada da vista paraesternal do eixo longo e apical. Além das visualizações ecocardiográficas transtorácicas bidimensionais, todos os pacientes com IMD grave foram submetidos a um ecocardiograma transesofágico (TEE) bi e tri-dimensional para obtenção de informações precisas sobre o tipo e extensão das lesões anatômicas, mecanismo da regurgitação, etiologia e reparabilidade da válvula. O diâmetro do anel mitral na visão bi-comissural (MABic) foi medido por TEE bidimensional convencional a 60-75 graus, e o diâmetro anterior-posterior (MAap) foi medido a 120 graus na vista paraesternal do eixo longo. O comprimento anterior e posterior dos folhetos foi medido em diástole a 120°. Ecocardiografia *Speckle Tracking* (STE): O strain ventricular esquerdo (circunferencial e longitudinal) foi avaliado por meio de imagens bidimensionais *speckle tracking*. O strain circunferencial global (SCG) foi avaliado da vista paraesternal do eixo curto do ventrículo esquerdo em três níveis (base-médio-apical). O strain longitudinal global (SLG) foi avaliado no corte apical quatro, três e duas câmaras. A avaliação do strain miocárdico longitudinal dos MPs foi feita utilizando-se o método *free strain* no corte apical quatro câmaras para o MP anterolateral (MPA) e no corte apical do eixo longo para o MP posteromedial (PPM). Os pacientes, cujas imagens dos MPs mostraram-se claras na sístole e na diástole, foram considerados elegíveis para a avaliação. Dos 110 pacientes, 15% foram excluídos do estudo devido à qualidade inadequada das imagens.

O *free strain* é uma aplicação do software comercialmente disponível da Philips (CMQ Q-app). Esse método possibilita a medição de velocidades, deslocamentos e deformação locais definidas pelo usuário com o uso de técnicas ilimitadas de exibição direcional de cordas. Esse fluxo mede strains dentro da região miocárdica, sem limitações de localização ou direção das medições, que podem ser radiais, longitudinais e circunferenciais. Acredita-se que o *free strain* é um método fácil, rápido e prático de medir deformação miocárdica. Esse método pode ser especialmente bom na medição de deformações dos MPs, já que essas estruturas estão relativamente separadas do miocárdio ventricular esquerdo e não estão incluídas nos modelos de strain do VE disponíveis no mercado.

Para medir o strain longitudinal pelo método *free strain*, deve-se selecionar uma região de interesse, clicando manualmente em dois pontos. O primeiro ponto foi selecionado da base do MP no local em que este está conectado à parede do VE. O segundo ponto foi selecionado da ponta do MP com atenção especial para manter uma distância de 3-5 mm das cordas para evitar artefatos. Todas as STEs foram feitas em frequência de quadros entre 50-70 Hz quadros por segundo. O valor médio do strain foi obtido de três batimentos consecutivos. Os valores de pico sistólico foram registrados para SCG, SLG e S longitudinal do MPA e MPP.

Os detalhes da medição do strain longitudinal com o método *free strain* para ambos os MPs estão apresentados na Figura 1.

Análise estatística

O gerenciamento e análise dos dados foram feitos com o software IBM SPSS Statistics 16.0 (SPSS, Chicago, IL, EUA). Variáveis contínuas estão expressas como média (DP) ou

mediana (intervalo interquartil 25 a 75 [IR]) dependendo da distribuição da variável. A distribuição normal foi analisada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Variáveis categóricas estão apresentadas em números absolutos e porcentagens e foram comparadas pelo teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher, conforme apropriado. A ANOVA de uma via foi usada com o post hoc de Tukey para comparar variáveis contínuas entre os grupos; quando não havia homogeneidade de variância, o teste de Kruskal-Wallis foi usado para amostras independentes não-paramétricas. O teste de Mann-Whitney para amostras independentes não-paramétricas para comparações inter-grupos foi feito para confirmar significância. As correlações foram testadas pela correlação de Pearson ou Spearman, conforme apropriado. Significância estatística foi considerada quando $p < 0,05$.

Resultados

As características demográficas da população do estudo estão na Tabela 1. Idade e gênero eram similares em todos os grupos. Características de ecocardiografia padrão e STE estão apresentadas nas Tabelas 2 e 3. Os diâmetros do AE e VE mostraram-se estatisticamente diferentes entre todos os grupos. O raio de fibrilação atrial mostrou-se estatisticamente diferente entre os grupos IMD e IMF, porém isso não pareceu afetar significativamente os resultados do estudo.

O strain longitudinal ventricular esquerdo global e o strain longitudinal dos MPs mostraram-se significativamente diferentes entre todos os grupos. O strain do MP posteromedial (SMPP) do grupo controle foi melhor do o SMPP dos grupos IMD e IMF. Não foi encontrada diferença significativa no strain do MP anterolateral (SMPA) entre os grupos IMD e controle, e ambos os strains do grupo IMF estavam significativamente mais baixos do que os strains longitudinais dos MPs dos grupos

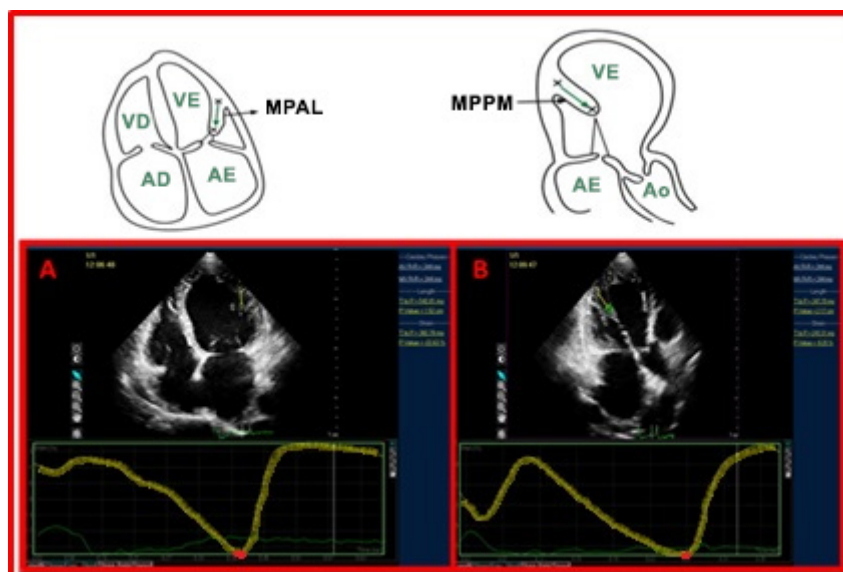


Figura 1 – A) Medição *free strain* do MPA do corte apical quatro-câmaras num paciente com IMF. B) Medição *free strain* do MPP da vista apical do eixo longo do mesmo paciente.

Tabela 1 – Características clínicas base da população do estudo

Variável	IMD (n: 39)	IMF (n: 25)	Controle (n: 30)	Valor de p
Idade, anos	52,5 ± 15	57 ± 15	52,7 ± 9,4	0,40
Gênero, masc.	29 (%74)	20 (%80)	20 (%67)	0,58
NYHA classe 3-4	10 (%26)	6 (%24)	0 (% 0)	0,011
Creatinina, mg/dL	0,88 ± 0,26	1,2 ± 0,78	0,81 ± 0,15	0,06
DM	4 (%10)	5 (%20)	3 (%10)	0,45
PAS (mmHg)	128,8 ± 6,8	113,4 ± 8	127,6 ± 9,1	< 0,001
PAD (mmHg)	78,2 ± 5,3	71 ± 5,2	80,8 ± 6,1	< 0,001
FA crônica	2 (5,1%)	11 (44%)	0	< 0,001

DM: Diabetes Mellitus; PAS: pressão arterial sistólica, PAD: pressão arterial diastólica, FA: fibrilação atrial

Tabela 2 – Características de base dos valores médios e medianos dos parâmetros ecocardiográficos

Grupos	Grupo IMD (n: 39)	Grupo IMF (n: 25)	Grupo controle (n: 30)	Valor de p (todos os grupos)	P α	P β	P γ
AE (cm)	4,18 ± 0,73	4,72 ± 0,79	3,31 ± 0,37	< 0,001	0,008	< 0,001	< 0,001
DSVE (cm)	3,56 ± 0,67	5,14 ± 0,73	2,89 ± 0,40	< 0,001	0,01	< 0,001	< 0,001
DDVE (cm)	5,80 ± 0,74	6,51 ± 0,81	4,71 ± 0,41	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
FEVE (%)	64,5 ± 2,02	33,4 ± 9,06	65,1 ± 1,94	< 0,001	< 0,001	0,22	< 0,001
AEO (cm ²)	68,75 ± 27,23	33,43 ± 11,03		< 0,001			
VR (ml)	95,97 ± 30,6	50,3 ± 13,9		< 0,001			
COMPRIMENTO FA (mm)	27,8 ± 6,41	25,8 ± 3,6		0,465			
COMPRIMENTO FP (mm)	17,5 ± 4,15	14 ± 1,41		0,049			
MAbic (mm)	46,6 ± 7,13	33,5 ± 14,8		0,001			
MAap (mm)	41,0 ± 5,62	34,6 ± 1,86		0,009			

AE: átrio esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo; DDVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; PISA: área da superfície de isovelocidade proximal; VR: volume regurgitante; comprimento FA: comprimento do folheto anterior; comprimento FP: comprimento do folheto posterior; MAbic: diâmetro do anel mitral na visão bi-comissural; MAap: diâmetro do anel mitral A2P2; P α : valor de p da comparação dos GRUPOS IMD-IMF; P β : valor de p da comparação dos GRUPOS IMD-controle; P γ : valor de p da comparação dos GRUPOS IMF-controle.

Tabela 3 – Valores de strain da população do estudo

Grupo	IMD (n: 39)	IMF (n: 25)	Controle (n: 30)	Valor de p (todos os Grupos)	P α	P β	P γ
SCG (%)	-20 (-14,5/-22,7)	-10 (-7/-12)	-23 (-21/-27,5)	< 0,001	< 0,001	0,002	< 0,001
SLGT (%)	-17 (-14,2/-20)	-9 (-7/-10,7)	-20 (-18/-21)	< 0,001	< 0,001	0,005	< 0,001
SMPA (%)	-35 (-23,5/-43)	-20 (-13,5/-26)	-40 (-32,5/-48)	< 0,001	< 0,001	0,102	< 0,001
SMPP (%)	-30,5 (-24/-46,7)	-18 (-12/-30)	-43 (-34,5/-39,5)	< 0,001	< 0,001	0,012	< 0,001

SCG: strain circunferencial global ventricular esquerdo; SLG: strain longitudinal global ventricular esquerdo; SMPA: strain do músculo papilar anterolateral do corte apical quatro-câmaras; SMPP: strain do músculo papilar posteromedial da vista apical do eixo longo; P α : valor de p da comparação dos GRUPOS IMD-IMF; P β : valor de p da comparação dos GRUPOS IMD-controle; P γ : p valor de p da comparação dos GRUPOS IMF-controle.

IMD e controle. O SMPP teve os menores valores em ambos os grupos com IM. Os strains longitudinais e circunferenciais ventriculares esquerdos globais dos três grupos seguiram a mesma ordem que o SMPP e mostraram-se melhores no grupo controle do que no grupo IMD, e o grupo IMD teve melhor resultado do que o grupo IMF (Figura 2).

O SMPA e o SMPP mostraram-se altamente correlacionados à FEVE (ambos $p < 0,001$), SLG (ambos $p < 0,001$) e SCG (ambos $p < 0,001$) do ventrículo esquerdo entre todos os grupos.

Não foi encontrada correlação entre strains dos MPs e AEO em nenhum dos grupos com IM grave.

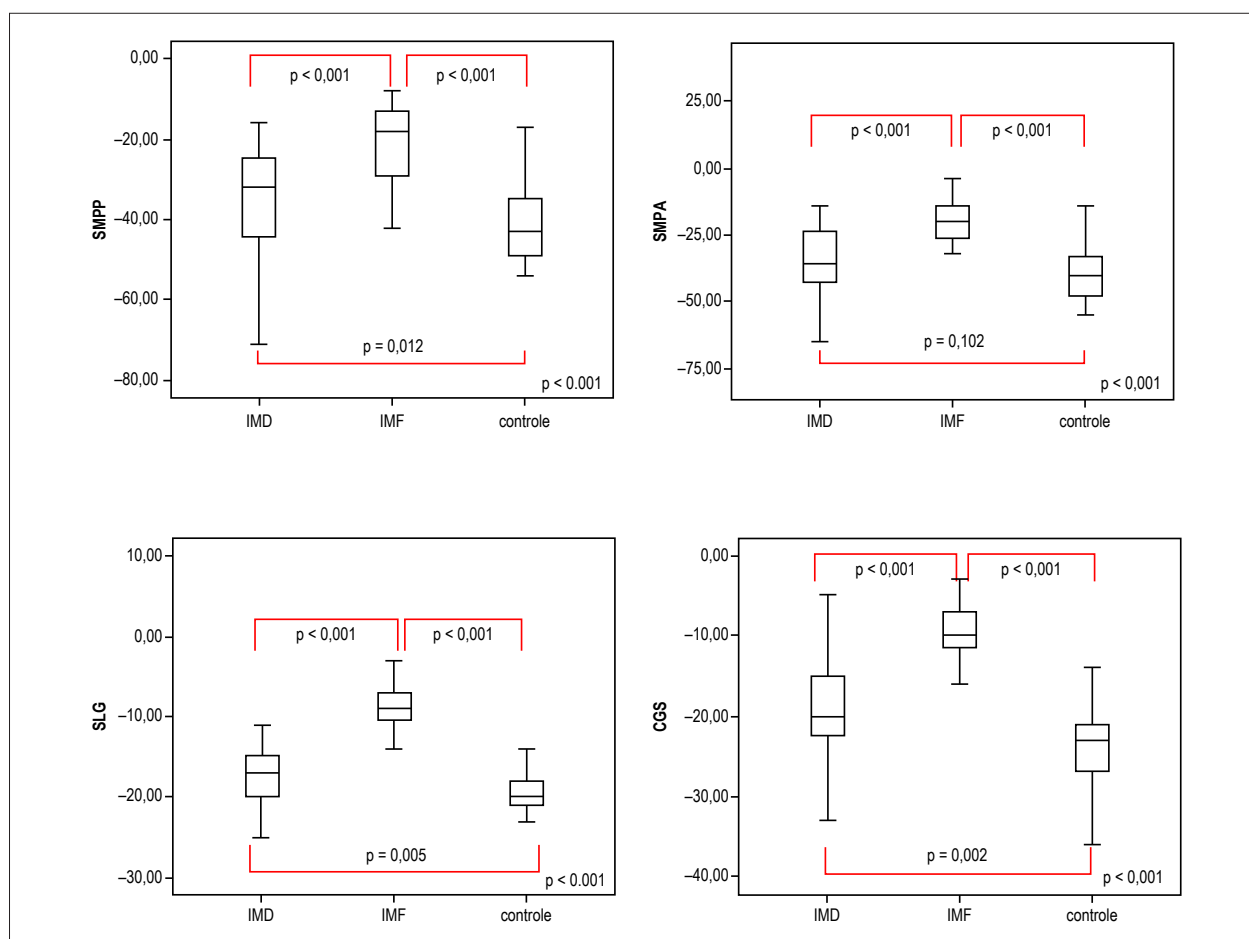


Figura 2 – Valores box-plot dos valores medianos (IR) de SMPA, SMPP, SCG e SLG de acordo com os grupos IMD, IMF e controle.

No grupo IMD, não houve correlação estatística entre strains longitudinais de MPs e AEO. Qualquer prolapso em segmento do folheto esquerdo versus o folheto posterior foi correlacionado a SMPA ($p = 0,04$). Além disso, houve correlação moderada entre o diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DDVE) e AEO ($r = 0,38$, $p = 0,02$). O SMPA e SMPP não se mostraram correlacionados com a FEVE ($p = 0,55$, $p = 0,13$; respectivamente), SLG ($p = 0,62$, $p = 0,54$; respectivamente) e SCG ($p = 0,77$, $p = 0,38$; respectivamente).

No grupo IMF, também não houve correlação entre AEO e strains longitudinais de MPs. O MABic mostrou-se negativamente correlacionado com o SMPA ($r = -0,76$, $p = 0,03$). O comprimento do folheto posterior estava correlacionado com o SMPP ($r = 0,88$, $p = 0,01$). SMPA e SMPP não se mostraram correlacionados à FEVE ($p = 0,18$, $p = 0,09$; respectivamente), SLG ($p = 0,33$, $p = 0,33$; respectivamente) e SCG ($p = 0,83$, $p = 0,93$; respectivamente).

Ademais, no grupo controle, SMPA e SMPP não estavam correlacionados à FEVE ($p = 0,80$, $p = 0,65$; respectivamente), SLG ($p = 0,25$, $p = 0,43$; respectivamente) e SCG ($p = 0,63$, $p = 0,85$; respectivamente).

Discussão

Nosso estudo demonstrou que as funções dos MPs agem de maneira similar à do ventrículo esquerdo e são reduzidas na presença de IM degenerativa e funcional, da mesma forma que o strain ventricular global. O SMPP do grupo controle mostrou-se melhor do que no grupo IMD e o SMPP do grupo IMD mostrou-se melhor do que no grupo IMF. O SMPA do grupo mostrou-se similar ao do grupo IMD e melhor do que o do grupo IMF. Apesar de os pacientes do grupo IMD apresentarem fração de ejeção normal, os valores do strain longitudinal dos MPs seguiram o SLG e SCG, que apareceram diminuídos quando comparados ao grupo controle, refletindo uma disfunção sistólica latente no grupo IMD. Além disso, no grupo IMF, os valores do strain longitudinal dos MPs estavam em acordo com o strain circunferencial e longitudinal global reduzido do VE comprometido. Não foi encontrada correlação entre os *free strains* dos MPs e AEO em nenhum dos grupos com IM grave. Kisanuki et al. mostraram que a ocorrência de IM moderada à grave foi significativamente mais frequente em pacientes com uma combinação de disfunção dos MPs

anterior e posterior do que naqueles com disfunção isolada do MP ou função dos MPs normal. Todavia, os autores supuseram que a disfunção dos MPs isolada ou combinada não foi a única causa para a IM, ao menos que acompanhada com anormalidades no movimento da parede ventricular esquerda.¹¹ Já foi demonstrado em estudos experimentais que a paresia seletiva dos MPs não afeta a competência da válvula mitral e não causa IM em ventrículo com contração normal.^{11,12} O principal mecanismo da IM na IMF são as forças de amarração aumentadas e coaptação reduzida dos folhetos da válvula mitral pelo deslocamento medial/lateral e apical dos MPs.^{13,14} Tigen et al.⁶ demonstraram que a dessincronia dos MPs é preditora independente de IM moderada ou moderada à grave em pacientes com cardiomiopatia dilatada não-iskêmica. Porém, em outro estudo que incluiu pacientes com cardiomiopatia isquêmica e não isquêmica, o strain circunferencial dos MP foi avaliado, e uma estreita relação entre a dessincronia dos MP e o grau de IM não foi encontrada. Contudo, uma relação inversa entre o strain longitudinal dos MP e o grau de IM foi encontrada em pacientes com remodelação de VE inferior basal.² Há diversos estudos que sustentam a diminuição paradoxal em IM isquêmica por disfunção dos MP.^{5,7} Tal fato é atribuído a um encurtamento diminuído dos MP, resultando na redução da amarração e IM por disfunção dos MP. Embora alguns estudos mostrem melhoria aguda da IM com terapia de ressincronização cardíaca, o principal mecanismo é ambíguo e considera-se que se há dessincronia dos MP com dessincronia ventricular esquerda, a melhoria da coordenação da contração dos MP pode resultar em melhoria aguda da IM.^{15,16} Além disso, em pacientes com fração de ejeção normal, é relatado que a disfunção dos MP não tinha papel significativo na ocorrência de IM.³

Nosso estudo demonstrou que no grupo IMD, o SMPA mostrou-se similar ao do grupo controle e melhor que o SMPP. Na doença da válvula mitral degenerativa, a fibrose ventricular perivalvular e fibrose do MP foram demonstradas em alguns estudos patológicos e estudos de ressonância magnética.¹⁷ Focos de necrose também são comuns em pacientes com regurgitação valvar grave recente e, em nosso estudo, a maioria dos pacientes apresentava ruptura cordal com prolapso. A necrose ou fibrose podem ser focais ou difusas e podem envolver apenas um MP, ou os dois. O MPA é levemente maior e tem fornecimento de sangue mais rico do que o MPP. Portanto, se apenas um dos MPs contém focos de fibrose, é quase sempre o MPP.¹⁸ Ademais, a disfunção combinada dos dois MPs é frequentemente vista em pacientes com IMF, ao contrário de pacientes com prolapso da válvula mitral aparente, em que a disfunção dos dois MPs foi notada em um pequeno número de pacientes.⁸

Além disso, em nosso estudo, qualquer prolapso em um segmento do folheto anterior estava associado a um valor reduzido de SMPA em comparação a um prolapso no folheto posterior. Isto se deve ao fato de que o folheto anterior é maior, mais comprido e geralmente mais grosso do que o folheto posterior. O folheto posterior tem formato de lua crescente com comprimento radial curto e uma longa base circunferencial.^{19,20} Portanto, IM grave pode causar encurtamento do músculo papilar na sístole causado pelo movimento redundante do

folheto anterior em direção ao átrio esquerdo pela força do jato regurgitante mitral. Além disso, o anel mitral é uma estrutura em forma de sela não planar. A porção anterior do anel mitral é contínua com o anel aórtico rígido e é elevada em direção ao átrio como um “chifre”. Todavia, o anel mitral posterior é mais flexível, possibilitando a curvatura apical sistólica ao longo de um eixo comissural. Isto ajuda a reduzir o estresse tecidual.^{19,21} O prolapso no folheto anterior pode estar mais associado ao aumento do estresse tecidual do que ao prolapso posterior. No grupo IMF, um aumento MAbic mostrou-se associado ao SMPA reduzido. Quando ocorre a dilatação do VE, o anel mitral também dilata e aplaina, perde seu formato de sela e contração anular sistólica. Isto causa a má coaptação dos folhetos mitrais,^{22,23} o aumento da força de amarração, resultando num menor encurtamento dos MPs. Além disso, vimos que o comprimento do folheto posterior estava associado ao SMPP. Na IMF, a amarração dos folhetos mitrais aparece frequentemente no folheto posterior e, particularmente, no segmento posteromedial.²⁴ De acordo com esse achado, à medida que o comprimento do folheto posterior aumenta, a amarração do folheto mitral diminui, e a função do MP melhora.

Até onde sabemos, nosso estudo é o único que compara a função dos MPs em pacientes com IMD e IMF graves pelo método *free strain*. Em estudos prévios, métodos de strains longitudinais e circunferenciais foram usados para avaliar a função dos MPs. Utilizamos o método *free strain* para medir o strain longitudinal de dois pontos nos MPs, o que parece mais fácil e prático no uso clínico, embora ainda não haja diretrizes padrão sobre o *free strain* para a avaliação da função dos MPs.

Alguns estudos com animais mostraram que dentro da carga normal e condições inotrópicas, a dinâmica dos MPs segue de forma próxima à dinâmica do VE como um todo. Há o encurtamento durante a ejeção da mesma forma que no VE, e seu comprimento muda apenas levemente durante períodos isovolumétricos. Durante a contração isovolumétrica, há um leve encurtamento, e durante o relaxamento isovolumétrico, há um leve alongamento. Em condições isquêmicas, o comportamento dinâmico dos MPs é invertido durante a contração isovolumétrica e o relaxamento isovolumétrico.^{4,25,26} No estudo de Kisanuki et al.,¹¹ um encurtamento fracional dos MPs foi calculado, utilizando-se os comprimentos sistólico final e diastólico final dos MPs no TEE bidimensional. Em nosso estudo, os valores do strain longitudinal dos MPs foram correlacionados, pelo método *free strain*, a seus valores de encurtamento fracional dos MPs.

Limitações

Apenas pacientes com IM grave foram incluídos no estudo. Pacientes com IM leve ou moderada foram excluídos. Avaliamos a função dos músculos papilares em pacientes com IM grave, comparando e associando-a com AEO em pacientes com IMD e IMF. O comportamento dos padrões de *free strain* nos pacientes com IM leve ou moderada é desconhecido. Utilizamos o método *free strain* para avaliar a função dos músculos papilares, mas não há padrão de uso nem de valores para tal método. Considerando-se que este é um estudo com uma população pequena, os resultados devem ser confirmados em outros estudos com um número maior de pacientes.

Conclusão

Nosso estudo, da mesma forma que estudos prévios, demonstrou que a disfunção dos MPs tem um papel pequeno na IM degenerativa ou funcional grave, e a função dos músculos papilares, em geral, parece seguir a função do VE. O MPP é o mais afetado MP e tem os valores de strain longitudinal mais baixos em ambos os grupos (IMD e IMF). O método *free strain* é uma opção prática e aplicável para a medição do strain longitudinal dos MPs.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Kilicgedik A, Kahveci G; Obtenção de dados: Kilicgedik A, Gurbuz AS, Karabay CY, Guler A, Efe SC, Aung SM, Arslantas U, Demir S; Análise e interpretação dos dados: Kilicgedik A, Kahveci G, Gurbuz AS, Karabay CY, Guler A, Efe SC, Aung SM, Arslantas U, Demir S, Izgi IA, Kirma C; Análise estatística: Kilicgedik A, Kahveci

G, Gurbuz AS, Karabay CY, Efe SC, Kirma C; Obtenção de financiamento: Kilicgedik A; Redação do manuscrito: Kilicgedik A, Kahveci G, Aung SM, Arslantas U, Demir S, Izgi IA, Kirma C; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Kilicgedik A, Kahveci G, Guler A, Izgi IA, Kirma C.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

- Schmitto JD, Lee LS, Mokashi SA, Bolman RM 3rd, Cohn LH, Chen FY. Functional mitral regurgitation. *Cardiol Rev*. 2010;18(6):285-91.
- Kordybach M, Kowalski M, Kowalik E, Hoffman P. Papillary muscle dyssynchrony in patients with systolic left ventricular dysfunction. *Scand Cardiovasc J*. 2012;46(1):16-22.
- Madu EC, Baugh DS, Tulloch-Reid E, Potu C. Papillary muscle function does not predict mitral regurgitation in patients with normal left ventricular systolic function: a transesophageal echocardiographic study. *Int J Clin Med*. 2011;2:178-83.
- Rayhill SC, Daughters GT, Castro LJ, Niczyporuk MA, Moon MR, Ingels NB Jr, et al. Dynamics of normal and ischemic canine papillary muscles. *Circ Res*. 1994;74(6):1179-87.
- Uemura T, Otsuji Y, Nakashiki K, Yoshifuku S, Maki Y, Yu B, et al. Papillary muscle dysfunction attenuates ischemic mitral regurgitation in patients with localized basal inferior left ventricular remodeling: insights from tissue Doppler strain imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(1):113-9.
- Tigen K, Karaahmet T, Dundar C, Guler A, Cevik C, Basaran O, et al. The importance of papillary muscle dyssynchrony in predicting the severity of functional mitral regurgitation in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy: a two-dimensional speckle-tracking echocardiography study. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(8):671-6.
- Messas E, Guerrero JL, Handschumacher MD, Chow CM, Sullivan S, Schwammenthal E, et al. Paradoxical decrease in ischemic mitral regurgitation with papillary muscle dysfunction: insights from three-dimensional and contrast echocardiography with strain rate measurement. *Circulation*. 2001;104(16):1952-7.
- Madu EC, D'Cruz IA. The vital role of papillary muscles in mitral and ventricular function: echocardiographic insights. *Clin Cardiol*. 1997;20(2):93-8.
- Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, et al; Scientific Document Committee of the European Association of Cardiovascular Imaging. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging; Scientific Document Committee of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(7):611-44.
- G, Gurbuz AS, Karabay CY, Efe SC, Kirma C; Obtenção de financiamento: Kilicgedik A; Redação do manuscrito: Kilicgedik A, Kahveci G, Aung SM, Arslantas U, Demir S, Izgi IA, Kirma C; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Kilicgedik A, Kahveci G, Guler A, Izgi IA, Kirma C.
- Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, et al; Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33(19):2451-96.
- Kisanuki A, Otsuji Y, Kuroiwa R, Murayama T, Matsushita R, Shibata K, et al. Two-dimensional echocardiographic assessment of papillary muscle contractility in patients with prior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21(4):932-8.
- Mittal AK, Langston M Jr, Cohn KE, Selzer A, Kerth WJ. Combined papillary muscle and left ventricular wall dysfunction as a cause of mitral regurgitation. An experimental study. *Circulation*. 1971;44(2):174-80.
- Rim Y, McPherson DD, Kim H. Mitral valve function following ischemic cardiomyopathy: a biomechanical perspective. *Biomed Mater Eng*. 2014;24(1):7-13.
- Di Mauro M, Gallina S, D'Amico MA, Izzicupo P, Lanuti P, Bascelli A, et al; Italian Group of Study for Heart Valve Disease (Italian Society of Cardiology). Functional mitral regurgitation: from normal to pathological anatomy of mitral valve. *Int J Cardiol*. 2013;163(3):242-8.
- Asgar AW, Mack MJ, Stone GW. Secondary mitral regurgitation in heart failure: pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(12):1231-48. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(20):2265.
- Ypenburg C, Lancellotti P, Tops LF, Bleeker GB, Holman ER, Piérard LA, et al. Acute effects of initiation and withdrawal of cardiac resynchronization therapy on papillary muscle dyssynchrony and mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(21):2071-7.
- Han Y, Peters DC, Salton CJ, Bzymek D, Nezafat R, Goddu B, et al. Cardiovascular magnetic resonance characterization of mitral valve prolapse. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008;1(3):294-303.
- Roberts WC, Cohen LS. Left ventricular papillary muscles. Description of the normal and a survey of conditions causing them to be abnormal. *Circulation*. 1972;46(1):138-54.

19. Dal-Bianco JP, Beaudoin J, Handschumacher MD, Levine RA. Basic mechanisms of mitral regurgitation. *Can J Cardiol*. 2014;30(9):971-81.
20. Yoganathan AP, Lemmon JD, Ellis JT. Hard tissue replacement. In: Bronzino JD. *The biomedical engineering handbook*. 2nd ed. Boca Raton (FL): CRC Press LLC; 2000.
21. Dal-Bianco JP, Levine RA. Anatomy of the mitral valve apparatus: role of 2D and 3D echocardiography. *Cardiol Clin*. 2013;31(2):151-64.
22. Ducas RA, White CW, Wassef AW, Farag A, Bhagirath KM, Freed DH, et al. Functional mitral regurgitation: current understanding and approach to management. *Can J Cardiol*. 2014;30(2):173-80.
23. Khoo NS, Smallhorn JF. Mechanism of valvular regurgitation. *Curr Opin Pediatr*. 2011;23(5):512-7.
24. Benjamin MM, Smith RL, Grayburn PA. Ischemic and functional mitral regurgitation in heart failure: natural history and treatment. *Curr Cardiol Rep*. 2014;16(8):517.
25. Arts T, Reneman RS. Dynamics of left ventricular wall and mitral valve mechanics--a model study. *J Biomech*. 1989;22(3):261-71.
26. Mellors LJ, Barclay CJ. The energetics of rat papillary muscles undergoing realistic strain patterns. *J Exp Biol*. 2001;204(Pt 21):3765-77.

Escore de Qualidade de Vida como Preditor de Mortalidade em Cães com Doença Degenerativa da Valva Mitral

Quality of Life Score as a Predictor of Death in Dogs with Degenerative Mitral Valve Disease

Célia M. C. Strunz,¹ Mário Marcondes-Santos,² Julio Yoshio Takada,¹ Fernanda S. Fragata,² Antônio de Pádua Mansur¹

Instituto do Coração (InCor)-HC.FMUSP;¹ Hospital Veterinário Sena Madureira,² Vila Mariana, São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: O conhecimento das variáveis preditoras de mortalidade é importante para a prática clínica e para o acompanhamento terapêutico na doença da valva mitral.

Objetivos: Determinar se um escore de qualidade de vida avaliado com o *Functional Evaluation of Cardiac Health* poderia auxiliar na predição de mortalidade em cães com doença degenerativa da valva mitral (DDVM).

Métodos: Trinta e seis cães de estimação com doença valvar mitral foram submetidos a avaliação clínica, laboratorial e ecocardiográfica no início do estudo e monitorizados durante 6 meses. A morte cardiovascular foi o desfecho primário.

Resultados: Os 36 cães foram classificados como sobreviventes ou não sobreviventes. Os valores mais elevados das seguintes variáveis foram obtidos no início do estudo no grupo de não sobreviventes (12 cães): fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP), norepinefrina plasmática, frequência cardíaca, escore de qualidade de vida, razão da dimensão interna diastólica do ventrículo esquerdo e raiz aórtica, razão da dimensão interna sistólica do ventrículo esquerdo e raiz aórtica e a relação da dimensão do átrio esquerdo e a raiz aórtica. Concentrações de NT-proBNP e o escore de qualidade de vida foram independentemente associados com morte na análise multivariada.

Conclusão: O escore de qualidade de vida foi uma variável independente para a morte por doença cardíaca em cães com DDVM. Este resultado é encorajador, pois este escore é de fácil aplicação e não requer o emprego de tecnologia, necessitando apenas de um veterinário e um dono observador. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(4):347-353)

Palavras-chave: Cães; Qualidade de Vida; Mortalidade; Doenças das Valvas Cardíacas; Valva Mitral / anormalidades.

Abstract

Background: The knowledge of the variables predicting mortality is important in clinical practice and for therapeutic monitoring in mitral valve disease.

Objectives: To determine whether a quality of life score evaluated with the *Functional Evaluation of Cardiac Health* questionnaire would predict mortality in dogs with degenerative mitral valve disease (DMVD).

Methods: Thirty-six client-owned dogs with mitral valve disease underwent clinical, laboratory, and echocardiographic evaluations at baseline and were monitored for 6 months. Cardiovascular death was the primary outcome.

Results: The 36 dogs were classified as survivors or nonsurvivors. Higher values of the following variables were obtained at baseline in the nonsurviving group (12 dogs): amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) levels, plasma norepinephrine, heart rate, quality of life score, diastolic left ventricular internal dimension to aortic root ratio, systolic left ventricular internal dimension to aortic root ratio, and left atrium to aortic root ratio. NT-proBNP levels and quality life score were independently associated with death in the multivariable analysis.

Conclusion: The quality life score was an independent variable for cardiac death in dogs with DMVD. This result is encouraging, as this score is easy to apply and does not require any technology, only a veterinarian and an observant owner. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(4):347-353)

Keywords: Dogs; Quality of Life; Mortality; Heart Valve Diseases; Mitral Valve / abnormalities.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Célia Maria Cássaro Strunz •

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, Andar AB, Bloco 2. CEP 05403-000, Cerqueira Cesar, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: labelcia@incor.usp.br

Artigo recebido em 16/06/16; revisado em 28/06/16; aceito em 01/11/16

DOI: 10.5935/abc.20170032

Introdução

A doença degenerativa da valva mitral (DDVM) é a doença mais comumente diagnosticada na rotina da cardiologia veterinária em cães. Portanto, o conhecimento das variáveis que podem prever a mortalidade na DDVM é importante para a prática clínica e para o monitoramento terapêutico destes pacientes.¹

Testes diagnósticos como a eletrocardiografia, ecocardiografia, radiografia de tórax e medida da pressão arterial são rotineiramente utilizados para avaliar estes pacientes e a efetividade dos seus tratamentos.² Outros testes têm sido identificados como úteis no acompanhamento da progressão desta doença valvar. Por exemplo, a ativação exacerbada do sistema nervoso simpático desenvolvida durante a insuficiência cardíaca associada com a doença mitral valvar pode ser monitorizada através da medida da concentração plasmática de norepinefrina (NE), que está associada com sintomas graves e risco aumentado de morte.^{3,4} A importância do fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP), um fragmento amino terminal inativo do hormônio peptídeo natriurético cerebral, tem sido reconhecida nos últimos anos. Na medicina veterinária, estudos em cães têm sugerido que o NT-proBNP é um marcador da presença e gravidade de doença cardíaca. Os valores de corte para as concentrações desse peptídeo foram estabelecidos e utilizados para estimar o risco de aparecimento da insuficiência cardíaca congestiva e prever mortalidade em cães com doença valvar mitral.⁵⁻⁷

Além deste marcador bioquímico, as variáveis ecocardiográficas diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo, razão entre o átrio esquerdo (AE) e a raiz aórtica (Ao; AE/Ao) e o pico da velocidade da onda E transmitral são preditoras de mortalidade por todas as causas em cães com DDVM.⁸ Estas variáveis diagnósticas podem ser utilizadas para prever a mortalidade no manejo terapêutico. No entanto, diversas variáveis clínicas, tais como sinais respiratórios, dificuldades com mobilidade etc., poderiam juntas compor uma ferramenta importante na predição de morte e ser muito úteis em clínicas veterinárias desprovidas de tecnologia. O objetivo do presente estudo foi investigar se o escore obtido com o *Functional Evaluation of Cardiac Health* (Avaliação Funcional da Saúde Cardíaca), um questionário de qualidade de vida, poderia ser utilizado como um preditor de morte em cães com DDVM.

Métodos

Animais

Os cães incluídos neste estudo prospectivo foram encaminhados a partir de uma clínica veterinária de atendimento particular no momento da primeira apresentação de sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca congestiva. Os critérios de inclusão para participação no estudo foram cães com regurgitação mitral (RM) e alargamento do átrio esquerdo (AE/Ao > 1,2), normalidade no exame laboratorial renal (creatinina < 2,1 mg/dL) e de função hepática e ausência de outras doenças associadas. Todos os cães foram submetidos a uma avaliação clínica que consistiu em exame físico, eletrocardiografia, medida da pressão arterial, radiografia de tórax, hemograma,

análise bioquímica plasmática e sérica e ecocardiografia com Doppler espectral pulsado modo M e bidimensional. Ajustes terapêuticos foram feitos apenas quando os cães já haviam sido submetidos a todos os testes diagnósticos e o questionário de qualidade de vida já havia sido aplicado, o que ocorreu após a seleção dos animais.

O diagnóstico definitivo da DDVM foi obtido durante o exame ecocardiográfico realizado por um veterinário especialista cego para o questionário de qualidade de vida e resultados de laboratório. Os cães foram classificados com DDVM grau I a IV de acordo com o sistema de classificação funcional da *New York Heart Association* modificado para uso veterinário.⁹ Resumidamente, foi definido como classe funcional I a presença de sopro cardíaco de origem mitral sem sinais de aumento cardíaco e sem limitação à atividade física, como classe II a ocorrência de ligeira limitação à atividade física com diferentes graus de aumento cardíaco sem sinais clínicos, como classe III a ocorrência de limitação acentuada da atividade física com sinais radiológicos de insuficiência cardíaca congestiva e como classe IV a presença de grave limitação da atividade física com sinais radiológicos de insuficiência cardíaca congestiva.

Antes da inclusão no estudo, 17 animais já estavam sendo tratados com diuréticos, agentes inotrópicos e/ou inibidores da enzima de conversão da angiotensina. As drogas administradas no início do estudo foram ajustadas de acordo com a gravidade da doença e incluíram inibidores da enzima de conversão da angiotensina, agentes inotrópicos, diuréticos e betabloqueadores (quando bem tolerado). Durante os 6 meses do período de seguimento, o tratamento foi ajustado sempre que necessário. Os proprietários dos cães foram solicitados a informar o pesquisador no caso de morte associada a problema cardíaco que tenha ocorrido fora do hospital. Nenhum cão foi eutanasiado.

Um termo de consentimento informado foi obtido de cada proprietário de cão. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto do Coração (InCor)-HC.FMUSP (número 072/05).

As variáveis dos sobreviventes e não sobreviventes no momento basal foram comparadas antes da realização de qualquer ajuste terapêutico. O significado das variáveis que se mostraram clinicamente relevantes em prever a morte foi analisado após 6 meses de seguimento.

Avaliação da qualidade de vida

No total, 36 cães de estimação foram escolhidos por conveniência para este estudo. Como descrito anteriormente, o questionário de qualidade de vida *Functional Evaluation of Cardiac Health* foi desenvolvido com base em sinais clínicos amplamente aceitos de doença cardíaca em cães.¹⁰ O questionário consiste em 17 perguntas respondidas pelo proprietário do cão, que gradua a gravidade dos sintomas em uma escala de 0 a 5, na qual 0 = poucos sintomas e 5 = muitos sintomas, com escores mais altos indicando uma pior qualidade de vida relacionada à saúde. As perguntas estão relacionadas principalmente a sinais respiratórios, dificuldades com mobilidade (tais como caminhar e subir escadas), atividade física, irritabilidade, apetite, sonolência e frequência de micção e vômitos. O escore foi estabelecido utilizando informações obtidas a partir do proprietário por um veterinário durante a anamnese.

Avaliações laboratoriais

Amostras de sangue foram obtidas no início da manhã para medida da concentração plasmática de NE, NT-proBNP, e outras variáveis bioquímicas. Um cateter heparinizado de tamanho adequado foi inserido na veia safena de cada cão. O cão foi então colocado em decúbito lateral sobre uma mesa sob restrição mínima por 20 minutos.¹¹ O primeiro mL de sangue colhido do cateter foi descartado. Os 3 a 5 mL de sangue subsequentes foram coletados e transferidos imediatamente para tubos refrigerados contendo uma mistura de ácido etilenodiamino tetra-acético - glutationa (20 µL de anticoagulante/mL de sangue) para análise de NE. Outras amostras foram coletadas a partir do mesmo cateter e transferidas para um tubo de EDTA para medida de NT-proBNP e para um tubo simples para outras análises bioquímicas. Dentro de 1 hora de coleta do sangue, o plasma e o soro foram separados e imediatamente congelados a -70°C. Os níveis de NE foram determinados por cromatografia líquida de alta eficiência com um detector eletroquímico¹² (Model 515, Waters Corp, Milford, MA, EUA) e os níveis de sódio (Na) foram analisados com um eletrodo seletivo (Dimension RXL, Dade Behring, Newark, DE, EUA). Kits específicos para equipamentos automatizados foram utilizados para medição dos níveis de ureia e creatinina (Dimension RXL). As concentrações plasmáticas de NT-proBNP foram medidas em duplicata com um kit comercial ELISA específico para NT-proBNP canino (Vet Sign Canine CardioSCREEN NT-Pro-BNP kit, Guildhay, Reino Unido).

Avaliação ecocardiográfica e eletrocardiográfica

A pressão arterial foi medida indiretamente por Doppler vascular (Medmega DV-610, Medmega, São Paulo, Brasil) enquanto os cães permaneciam em decúbito lateral. A largura do manguito era de aproximadamente 40% da circunferência do membro. Cada valor de pressão arterial sistólica e diastólica foi calculado como a média de três a quatro medidas.

A frequência cardíaca (FC) e o ritmo cardíaco foram avaliados por meio de um eletrocardiógrafo para uso a curto prazo (Ecafix model E.C.G.-6, Ecafix, São Paulo, Brasil).^{13,14} O exame ecocardiográfico foi realizado utilizando um sistema de ultrassom com um transdutor microconvexo de 5 MHz (Aloka SSD 650 Ultrasound System, Aloka Inc., Tóquio, Japão).

As variáveis estudadas na ecocardiografia modo M foram a espessura diastólica do septo interventricular (EDSIV), a espessura da parede do ventrículo esquerdo na diástole (EPVEd), dimensão interna do ventrículo na diástole (DIVd), dimensão interna do ventrículo na sístole (DIVs), fração de encurtamento (FE), Ao e dimensão do AE. As dimensões do ventrículo esquerdo e do AE foram indexadas em relação à Ao. Os valores de FE foram calculados com a fórmula $FE = [(DIVd - DIVs) / DIVd] \times 100$. A variabilidade intraobservador para variáveis analisadas na ecocardiografia modo M foi calculada com a utilização de 15 medidas de cada variável (obtidas a partir de três gravações medidas cinco vezes cada) em cinco cães (os coeficientes de variação variaram de 2,6% a 6,5%).¹⁵

A gravidade da RM foi estimada com a ecocardiografia com Doppler espectral pulsado baseada na percentagem do AE ocupado pelo jato regurgitante (leve < 20%, moderada de 20 a 50%, grave > 50%).^{16,17}

Análise estatística

Os dados com distribuição normal estão expressos como média $\pm$ desvio padrão (DP), e os com distribuição não normal como mediana e intervalo interquartil (IIQ). O teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para testar a normalidade dos dados. Quando os dados apresentavam distribuição normal, o teste paramétrico *t* de Student para amostras independentes foi utilizado, conforme exibido na Tabela 1. Quando os dados apresentavam distribuição não normal, o teste não paramétrico *U* de Mann-Whitney para amostras independentes (Tabela 2) e Kruskal-Wallis (NT-proBNP) foram utilizados. Além disso, o teste do qui-quadrado e o teste exato de Fisher foram utilizados quando os grupos foram avaliados em relação às suas proporções. O teste de Spearman foi utilizado para medir a associação estatística entre duas variáveis.

Realizamos uma análise logística multivariada com abordagem *stepwise forward* considerando a morte em 6 meses como variável dependente. As variáveis independentes foram a classificação funcional, AE/Ao, creatinina, escore de qualidade de vida, NT-proBNP classificado e FC dicotomizada como ≤ 130 bpm ou > 130 bpm. Valores de NT-proBNP foram classificados em unidades de 1.000 pmol/L, a fim de tornar mais fácil a interpretação dos resultados.¹⁸ Apenas as variáveis com $p < 0,1$ foram incluídas no modelo de regressão multivariada.

Análises de *receiver operating characteristic* (ROC) foram realizadas para determinar os valores de ponto de corte ótimos para variáveis selecionadas.¹⁹ *Odds ratios* (OR) foram calculados como parte da análise de regressão logística. O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5%. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa *Statistical Analysis System* (SAS) para Windows, versão 9.2 (SAS Institute Inc., 1989-1996, Cary, NC, EUA).

Resultados

As seguintes raças de cães foram incluídas no estudo: 23 Poodles, cinco cães mestiços, um Basset Hound, um Beagle, um Cocker Spaniel, um Dachshund, um Lhasa Apso, e três Pinschers. As características basais dos 36 cães com DDVM estão apresentadas nas Tabelas 1 e 2. Os cães foram classificados com RM leve ($n = 4$), moderada ($n = 18$), ou grave ($n = 14$).

Foi investigada a correlação entre variáveis laboratoriais, eletrocardiográficas, ecocardiográficas e clínicas obtidas na condição basal. Foi identificada uma correlação positiva entre os escores de qualidade de vida e as seguintes variáveis: classificação funcional do cão ($r = 0,729$, $p < 0,0001$), AE/Ao ($r = 0,591$, $p = 0,0001$) e NE plasmática ($r = 0,430$, $p = 0,009$).

A concentração de NT-proBNP se correlacionou positivamente com a AE/Ao ($r = 0,615$, $p < 0,001$), DIVd/Ao ($r = 0,502$, $p = 0,0018$) e DIVs/Ao ($r = 0,622$, $p = 0,0001$) e negativamente com a FE ($r = -0,386$, $p = 0,020$). As únicas variáveis clínicas e bioquímicas que se correlacionaram positivamente com os níveis de NT-proBNP foram o escore de qualidade de vida ($r = 0,537$, $p = 0,001$) e os níveis plasmáticos de NE ($r = 0,383$, $p = 0,021$).

Tabela 1 – Características basais dos 36 cães com doença degenerativa da valva mitral (DDVM) categorizados como sobreviventes ou não sobreviventes. Variáveis com distribuição normal descritas como média e desvio padrão (DP)

Variáveis	Todos	Mortalidade		p
	Cães com DDVM (n = 36)	Cães sobreviventes (n = 24)	Cães não sobreviventes (n = 12)	
Idade (DP) anos	10,7 (2,0)	10,5 (2,2)	11,0 (1,5)	0,478
Machos, n (%)	23 (63,9)	12 (50,0)	11 (91,7)	0,025
CF III-IV, n (%)	15 (41,7)	6 (25,0)	9 (75,0)	0,004
FETCH (DP)	14,9 (10,5)	10,5 (7,9)	23,7 (10,0)	< 0,001
Na (DP) mEq/L	147,0 (4,00)	147,2 (4,19)	146,4 (3,60)	0,550
FC (ECG), (DP), bpm	144,3 (33,8)	137,3 (36,6)	158,3 (22,5)	0,041
PAS (DP) mmHg	135,5 (24,8)	134,8 (26,2)	136,7 (23,0)	0,831
PAD (DP) mmHg	80,1 (16,9)	79,3 (15,3)	81,9 (21,1)	0,689
DIVd/Ao (DP)	2,23 (0,44)	2,07 (0,39)	2,54 (0,36)	0,0014
DIVs/Ao (DP)	1,17 (0,28)	1,07 (0,23)	1,36 (0,28)	0,0025
FE (%)	47,7 (6,7)	48,5 (7,0)	45,9 (6,0)	0,277

CF: classificação funcional; FETCH: Functional Evaluation of Cardiac Health; Na: sódio; FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; DIVd/Ao: razão da dimensão interna do ventrículo na diástole /raiz aórtica; DIVs/Ao: razão da dimensão interna do ventrículo na sístole /raiz aórtica; FE: fração de encurtamento.

Tabela 2 – Características basais dos 36 cães com doença degenerativa da valva mitral (DDVM) categorizados como sobreviventes ou não sobreviventes. Variáveis com distribuição não normal, descritas como mediana e intervalo interquartil (IIQ)

Variáveis	Todos	Mortalidade		p
	Cães com DDVM (n = 36)	Cães sobreviventes (n = 24)	Cães não sobreviventes (n = 12)	
Peso (IIQ) kg	6,2 (4,5-9,9)	6,2 (4,6-9,9)	6,0 (4,3-10,0)	0,920
NT-proBNP (IIQ) pmol/L	1282 (699-2477)	859 (619-1345)	4055 (2070-6452)	< 0,001
NE (IIQ) pg/mL	386 (250-574)	293 (214-430)	574 (357-998)	0,017
Creatinina (IIQ) mg/dL	0,85 (0,70-1,00)	0,80 (0,70-1,00)	0,90 (0,80-1,10)	0,119
EDSIV (IIQ) cm	0,60 (0,50-0,70)	0,60 (0,50-0,70)	0,60 (0,50-0,70)	0,890
AE/Ao (IIQ)	1,56 (1,38-2,00)	1,44 (1,30-1,65)	2,09 (1,70-2,28)	< 0,001

NT-proBNP: fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B; NE: norepinefrina; EDSIV: espessura diastólica do septo interventricular; AE/Ao: razão da dimensão do átrio esquerdo/raiz aórtica.

Cães com RM leve (n = 4), moderada (n = 18) e grave (n = 14) apresentaram valores de NT-proBNP de 751 pmol/L (IIQ 539 – 1017 pmol/L), 1183 pmol/L (IIQ 701 – 1850 pmol/L) e 2070 pmol/L (IIQ 878 – 5461 pmol/L), respectivamente (teste de Kruskal-Wallis, p = 0,0849).

Os 36 cães com DDVM foram ainda classificados como sobreviventes e não sobreviventes. Foram comparadas as variáveis clínicas, laboratoriais e ecocardiográficas dos cães em ambos os grupos para identificação de fatores preditivos de morte (Tabelas 1 e 2). As seguintes variáveis estiveram significativamente mais elevadas entre os animais que não sobreviveram quando comparados com os que sobreviveram: NT-proBNP, NE, FC, escore de qualidade de vida, DIVd/Ao, DIVs/Ao e AE/Ao. Além disso, a maioria dos cães não sobreviventes era do sexo masculino (91,7%) e apresentava classes funcionais III e IV (75,0%).

Na análise logística multivariada, as variáveis independentemente associadas com morte foram NT-proBNP (OR = 2,29, intervalo de confiança de 95% [IC95%] 1,24 – 4,2, p = 0,008) e escore de qualidade de vida (OR = 1,22, IC95% 1,02 – 1,45, p = 0,027).

A área sob a curva, sensibilidade e especificidade (obtidas a partir de curvas ROC) dos modelos univariados associando NT-proBNP (corte = 1850 pmol/L) e o escore de qualidade de vida (corte = 17) com morte foram 0,91 (IC95% 0,77 – 0,98, erro padrão [SE] = 0,05, p < 0,0001), 0,83 e 0,88, respectivamente, e 0,86 (IC95% 0,70 – 0,95, SE = 0,06, p < 0,0001), 0,75 e 0,79, respectivamente.

Por último, curvas ROC foram desenvolvidas para o modelo multivariado com o NT-proBNP e o escore de qualidade de vida como preditores (Figura 1).

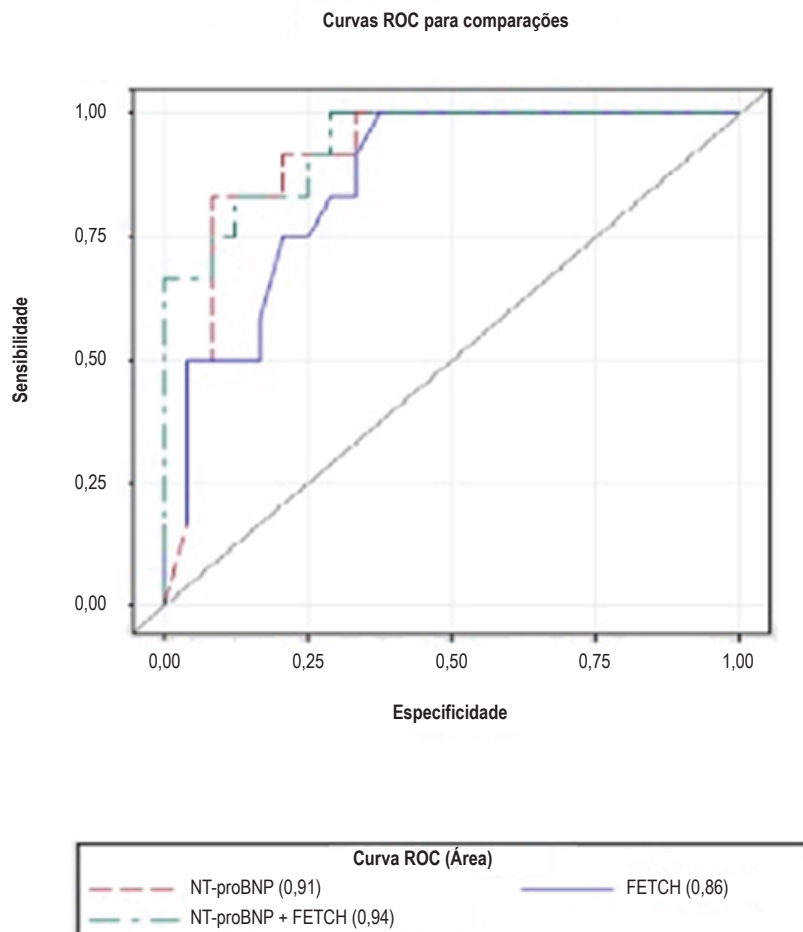


Figura 1 – Curvas receiver operating characteristic (ROC) para a comparação do escore na Avaliação Funcional da Saúde Cardíaca (Functional Evaluation of Cardiac Health, FETCH) e níveis de NT-proBNP.

Discussão

Os cães incluídos neste estudo apresentavam principalmente RM, aumento de AE e função renal preservada. De acordo com nossos resultados, o escore de qualidade de vida se correlacionou com a classificação funcional e as concentrações de NE, enquanto valores de NT-proBNP se correlacionaram com o escore de qualidade de vida, concentrações de NE e certos achados ecocardiográficos. Na análise de regressão multivariada, as concentrações de NT-proBNP e o escore de qualidade de vida emergiram como preditores independentes de morte após um período de seguimento de 6 meses. Foram também calculados os valores de corte dos níveis de NT-proBNP e do escore de qualidade de vida que se mostraram como melhores preditores de mortalidade.

A associação entre o escore de qualidade de vida e os valores de NE com a gravidade da doença valvar mitral já foi descrita anteriormente na literatura veterinária.^{3,10} A correlação positiva entre essas variáveis sugere que

os cães com doença valvar mitral que desenvolvem insuficiência cardíaca e apresentam aumento da atividade simpática têm diminuição da qualidade de vida.

A correlação entre os níveis de peptídeo natriurético e as variáveis ecocardiográficas DIVd/Ao, DIVs/Ao, AE/Ao e FE, observada neste estudo, já foi relatada previamente por outros investigadores,²⁰⁻²² confirmando que esse peptídeo é um marcador de remodelamento cardíaco e disfunção ventricular esquerda em cães com doença valvar mitral.

Além disso, animais com concentrações mais elevadas de NT-proBNP ou um maior escore de qualidade de vida apresentaram um maior risco de morte. O valor prognóstico do NT-proBNP tem sido discutido por outros investigadores. Chetboul et al.²⁰ demonstraram a habilidade do NT-proBNP em prever a transição da insuficiência mitral assintomática para sintomática em cães. Em um estudo prospectivo de cães com doença valvar mitral sintomática durante 6 meses de seguimento, Serres et al.²¹ demonstraram que o NT-proBNP foi um bom preditor de sobrevida.

Questionários que avaliam a qualidade de vida relacionada à saúde em cães têm sido validados para diversas doenças, incluindo doença cardíaca, diabetes, dor neuropática e doenças de pele.^{10,23-25} O questionário utilizado no presente estudo já foi validado em cães com insuficiência cardíaca.¹⁰ Todos os estudos recomendam o uso do escore de qualidade de vida percebida pelo proprietário no manejo da doença.

No modelo de regressão multivariada, tanto as concentrações de NT-proBNP quanto o escore de qualidade de vida foram igualmente significativos e preditores independentes de mortalidade. Ainda assim, o nosso achado mais interessante foi o escore de qualidade de vida como um preditor de risco de mortalidade. Este resultado é animador, já que este questionário é de fácil aplicação e não requer qualquer tecnologia, apenas um veterinário e um proprietário observador.

Uma limitação de nosso estudo foi o pequeno tamanho da amostra, o que pode limitar a validade dos resultados. Outra limitação foi a de que os cães estavam em diferentes fases da doença, como mostrado pelas suas diferentes classificações funcionais. Finalmente, é possível que dados reportados pelos proprietários possam ter introduzido subjetividade na avaliação.

Conclusão

O escore de qualidade de vida foi um preditor independente de morte cardíaca em cães com DDVM.

Referências

1. Buchanan JW. Prevalence of cardiovascular disorders. In: Fox PR, Sisson D, Moise NS, editors. Textbook of canine and feline cardiology. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1999. p. 457-70.
2. Häggström J, Kvart C, Pedersen HD. Acquired valvular heart disease. In: Ettinger SJ, Feldman EC. (editors). Textbook of veterinary internal medicine. St Louis: Elsevier Saunders; 2005. p. 1022-36.
3. Ware WA, Lund DD, Subieta AR, Schmid PG. Sympathetic activation in dogs with congestive heart failure caused by chronic mitral valve disease and dilated cardiomyopathy. J Am Vet Med Assoc. 1990;197(11):1475-81.
4. Patel MB, Stewart JM, Loud AV, Anversa P, Wang J, Fiegel L, et al. Altered function and structure of the heart in dogs with chronic elevation in plasma norepinephrine. Circulation. 1991;84(5):2091-100.
5. Moonarmart W, Boswood A, Luis Fuentes V, Brodbelt D, Souttar K, Elliott J. N-terminal pro B-type natriuretic peptide and left ventricular diameter independently predict mortality in dogs with mitral valve disease. J Small Anim Pract. 2010;51(2):84-96.
6. Reynolds CA, Brown DC, Rush JE, Fox PR, Nguyenba TP, Lehmkuhl LB, et al. Prediction of first onset of congestive heart failure in dogs with degenerative mitral valve disease: the PREDICT cohort study. J Vet Cardiol. 2012;14(1):193-202.
7. Wolf J, Gerlach N, Weber K, Klima A, Wess G. Lowered N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in response to treatment predict survival in dogs with symptomatic mitral valve disease. J Vet Cardiol. 2012;14(3):399-408.
8. Borgarelli M, Savarino P, Crosara S, Santilli RA, Chiavegato D, Poggi M, et al. Survival characteristics and prognostic variables of dogs with mitral regurgitation attributable to myxomatous valve disease. J Vet Intern Med. 2008;22(1):120-8.
9. Sisson D, Kittleson MD. Management of heart failure: principles of treatment, therapeutics strategies and pharmacology. In: Fox PR, Sisson D, Moise NS. (editors). Textbook of canine and feline cardiology - principles and clinical practice. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1999. p. 216-50.
10. Freeman LM, Rush JE, Farabaugh AE, Must A. Development and evaluation of a questionnaire for assessing health-related quality of life in dogs with cardiac disease. J Am Vet Med Assoc. 2005;226(11):1864-8.
11. Bühler HU, da Prada M, Haefely W, Picotti GB. Plasma adrenaline, noradrenaline and dopamine in man and different animal species. J Physiol. 1978;276:311-20.
12. Bouloux P, Perrett D, Besser GM. Methodological considerations in the determination of plasma catecholamines by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. Ann Clin Biochem. 1985;22(Pt 2):194-203.
13. Edwards NJ. Bolton's handbook of canine and feline electrocardiography. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1987. p. 381.
14. Tilley LP. Essentials of canine and feline electrocardiography. 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1992. p. 470.

Agradecimentos

O presente trabalho foi apoiado e realizado no Hospital Veterinário Sena Madureira, São Paulo, Brasil, e no Laboratório Clínico do Instituto do Coração (InCor), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Strunz CMC; Obtenção de dados: Marcondes-Santos M, Fragata FS; Análise e interpretação dos dados e Revisão Crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Strunz CMC, Marcondes-Santos M, Takada JY, Fragata FS, Mansur AP; Análise estatística: Takada JY, Mansur AP; Obtenção de financiamento: Strunz CMC, Marcondes-Santos M; Redação do manuscrito: Strunz CMC.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo Laboratório Clínico do Instituto do Coração (InCor) e Hospital Veterinário Sena Madureira.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte da tese de doutorado de Mário Marcondes-Santos pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

15. Chetboul V, Tidholm A, Nicolle A, Sampedrano CC, Gouni V, Pouchelon JL, et al. Effects of animal position and number of repeated measurements on selected two-dimensional and M-mode echocardiographic variables in healthy dogs. *J Am Vet Assoc.* 2005;227(5):743-47.
16. Boon JA. (editor). *Manual of veterinary echocardiography.* Baltimore: The Williams & Wilkins Co; 1998. p. 151-260.
17. Brown DJ, Rush JE, MacGregor J, Ross JN Jr, Brewer B, Rand WM. M-mode echocardiographic ratio indices in normal dogs, cats, and horses: a novel quantitative method. *J Vet Intern Med.* 2003;17(5):653-62.
18. Masson L, Latini R, Anand IS, Vago T, Angelici L, Barlera S, et al; Val-HeFT investigators. Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data. *Clin Chem.* 2006;52(8):1528-38.
19. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer.* 1950;3(1):32-5.
20. Chetboul V, Serres F, Tissier R, Lefebvre HP, Sampedrano CC, Gouni V, et al. Association of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration with mitral regurgitation severity and outcome in dogs with asymptomatic degenerative mitral valve disease. *J Vet Internal Med.* 2009;23(5):984-94.
21. Serres F, Pouchelon JL, Poujol L, Serres F, Pouchelon JL, Poujol L, et al. Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration helps to predict survival in dogs with symptomatic degenerative mitral valve disease regardless of and in combination with the initial clinical status at admission. *J Vet Cardiol.* 2009;11(2):103-21.
22. Takemura N, Toda N, Miyagawa Y, Asano K, Tejima K, Kanno N, et al. Evaluation of plasma N-terminal Pro-Brain natriuretic peptide (NT-proBNP) concentrations in dogs with mitral valve insufficiency. *J Vet Med Sci.* 2009;71(7):925-9.
23. Noli C, Colombo S, Cornegliani L, Ghibaud G, Persico P, Vercelli A, et al. Quality of life of dogs with skin disease and of their owners. Part 2: administration of a questionnaire in various skin diseases and correlation to efficacy of therapy. *Vet Dermatol.* 2011;22(4):344-51.
24. Niessen SJ, Powney S, Guitian J, Niessen AP, Pion PD, Shaw JA, et al. Evaluation of a quality-of-life tool for dogs with diabetes mellitus. *J Vet Intern Med.* 2012;26(4):953-61.
25. Rutherford L, Wessmann A, Rusbridge C, McGonnell IM, Abeyesinghe S, Burn C, et al. Questionnaire-based behaviour analysis of Cavalier King Charles spaniels with neuropathic pain due to Chiari-like malformation and syringomyelia. *Vet J.* 2012;194(3):294-98.

Mutação em Heterozigose Composta no Gene da Proteína C Ligante de Miosina e sua Expressão Fenotípica na Cardiomiopatia Hipertrófica

Myosin-binding Protein C Compound Heterozygous Variant Effect on the Phenotypic Expression of Hypertrophic Cardiomyopathy

Julianny Freitas Rafael,¹ Fernando Eugênio dos Santos Cruz Filho,¹ Antônio Carlos Campos de Carvalho,¹ Ilan Gottlieb,^{1,2} José Guilherme Cazelli,² Ana Paula Siciliano,¹ Glauber Monteiro Dias¹

Instituto Nacional de Cardiologia;¹ Casa de Saúde São José,² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Resumo

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é uma doença autossômica dominante causada por mutações em genes que codificam as proteínas dos sarcômeros. É a principal causa de morte súbita cardíaca em atletas jovens de alto nível. Estudos têm demonstrado um pior prognóstico associado a mutações específicas. A associação entre genótipo e fenótipo em CMH tem sido objeto de diversos estudos desde a descoberta da origem genética dessa doença.

Este trabalho apresenta o efeito de uma mutação composta em *MYBPC3* na expressão fenotípica da CMH.

Uma família na qual um jovem tem o diagnóstico clínico de CMH foi submetida à investigação clínica e genética. As regiões codificadoras dos genes *MYH7*, *MYBPC3* e *TNNT2* foram sequenciadas e analisadas.

O probando apresenta uma manifestação maligna da doença e é o único em sua família a desenvolver CMH. A análise genética pelo sequenciamento direto dos três principais genes relacionados à essa doença identificou uma variante em heterozigose composta (p.E542Q e p.D610H) em *MYBPC3*. A análise da família mostrou que os alelos p.E542Q e p.D610H tem origem paterna e materna, respectivamente. Nenhum familiar portador de um dos alelos variantes manifestou sinais clínicos de CMH.

Sugerimos que a expressão heterozigótica bialélica de p.E542Q e p.D610H pode ser responsável pelo fenótipo severo da doença encontrada no probando.

Introdução

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é um transtorno miocárdico genético caracterizado por hipertrofia ventricular (HV), frequentemente assimétrica no septo interventricular e que pode levar a uma obstrução dinâmica da via de saída do ventrículo esquerdo (VE).¹ É a principal causa de morte súbita cardíaca (MSC) em jovens, com uma mortalidade

anual de 2-4% em adultos e 6% em adolescentes e crianças.² Um resultado benigno da CMH também pode ocorrer, como início tardio, hipertrofia leve e histórico sem eventos malignos.³ Genes modificadores, influências ambientais, diversidade de variantes genéticas e o efeito de múltiplas variantes poderiam explicar a grande heterogeneidade clínica entre indivíduos de uma mesma família ou de famílias diferentes.⁴

A CMH é um distúrbio mendeliano relativamente comum (0,2%), causado principalmente por mutações nos genes das proteínas do sarcômero, mais comumente aqueles que codificam a cadeia pesada da β -miosina (*MYH7*), a proteína C ligante de miosina (*MYBPC3*) e a troponina T (*TNNT2*).⁵ Estudos recentes sugerem que essa prevalência é ainda maior, em torno de 1: 200 na população em geral,⁶ e cerca de 5% daqueles que têm CMH possuem mais de uma variante genética causadora da doença.⁷⁻⁹ A hipótese de efeitos da dosagem gênica em pacientes com múltiplas variantes é sustentada por alguns autores que relataram quadro clínico mais grave, com maior risco de MSC, maior hipertrofia do VE e início mais precoce da CMH.^{7,10}

Neste contexto, apresentamos aqui um caso no qual uma variante em heterozigose composta conduz à uma manifestação da CMH com exacerbação do fenótipo da doença.

Métodos

Amostra

O probando com diagnóstico clínico de CMH foi encaminhado para análise genética no Instituto Nacional de Cardiologia - INC, no Rio de Janeiro. Uma árvore genealógica, incluindo o maior número de gerações possíveis, foi construída com base em sua história familiar. Os membros da família foram submetidos a avaliações clínicas e investigações genéticas. O comitê de ética local aprovou este estudo. Obteve-se consentimento informado por escrito para cada membro avaliado da família.

Avaliação clínica

O probando foi submetido a exame clínico e cardiovascular, incluindo eletrocardiograma de 12 derivações (ECG), ecocardiograma transtorácico (ETT) e monitoramento de 24h por Holter. O diagnóstico de CMH foi baseado no ETT: os principais critérios diagnósticos do ecocardiograma foram definidos por uma espessura máxima diastólica final do VE ≥ 15 mm. O mesmo exame clínico foi realizado para as análises fenotípicas de todos os membros da família, e a ressonância magnética cardíaca (RMC) foi solicitada como exame complementar.

Palavras-chave

Cardiomiopatia Hipertrófica; Genes Sarcoméricos; Mutação Composta; *MYBPC3*

Correspondência: Glauber Monteiro Dias •

Rua das Laranjeiras, 374. 5º andar. CEP 22240-006, Laranjeiras, RJ – Brasil
E-mail: glauber.dias@gmail.com

Artigo recebido em 21/07/16, revisado em 29/11/16, aceito em 20/12/16.

DOI: 10.5935/abc.20170045

Comunicação Breve

Foi utilizado um escore de risco proposto pela European Cardiac Society (ESC) para prever o risco de MSC em cinco anos para os pacientes com CMH.¹¹

Análise genética

Sequenciamento de Sanger

A análise genética do probando foi realizada através do sequenciamento direto de três genes do sarcômero: *MYH7*, *MYBPC3* e *TNNT2*. O DNA genômico obtido de leucócitos, de acordo com Miller et al.,¹² foi submetido à reação em cadeia da polimerase (PCR) de todos os exons codificadores, utilizando *primers* previamente descritos e outros projetados por nós (Tabelas 1, 2 e 3), e o mesmo programa de amplificação. Os produtos da PCR foram purificados com EXOSAP-IT (Affymetrix, Santa Clara, CA), submetidos à reação de sequenciamento utilizando o reagente BigDye® Terminator v3.1 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA) e subsequentemente analisados em um analisador genético ABI 3500xL (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA). As análises de sequências foram realizadas utilizando-se o pacote de *software* Geneious® v.6.1.6 (Biomatters, Auckland, NZ). A família foi submetida a um teste de mutação específica de acordo com a declaração de consenso de especialistas HRS/EHRA.¹³

Previsão de patogenicidade da variante

Os efeitos de mutações *missense* foram previstos utilizando-se as ferramentas PolyPhen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>), SIFT/PROVEAN (<http://SIFT.jcvi.org/>) e PredictProtein (<http://predictprotein.org/home>). A5YM48 e Q14896 foram utilizados como sequências de referência para *MYBPC3* (UniProtKB).

Resultados

Um paciente de dezessete anos de idade apresentando manifestação clínica de CMH e histórico de síncope foi submetido ao implante de cardioversor-desfibrilador para prevenção primária de síncope. O diagnóstico foi baseado no ETT e mostrou hipertrofia septal assimétrica de curva reversa, de 39 mm de espessura, com função sistólica do VE preservada e fração de ejeção normal do VE (Figura 1). Além disso, também apresentou disfunção diastólica tipo II, gradiente máximo VE/Aorta de 25 mmHg, movimento sistólico anterior da valva mitral, obstrução do trato de saída do VE e aumento do átrio esquerdo (46 mm). O ECG mostrou uma sobrecarga no VE e AE e o Holter de 24h não documentou a presença de taquicardia ventricular. O risco de MSC foi considerado elevado, 7,69%. A análise genética identificou uma variante *missense* em heterozigose composta, c.1624G>C (p.E542Q) e c.1828G>C (p.D610H) em *MYBPC3* (Figura 2). A variante p.E542Q (rs121909374) já foi associada com CMH no ClinVar e no banco de dados *Human Gene Mutation Database* (HGMD). A análise *in silico* realizada com PolyPhen-2 prevê essa variante como possivelmente prejudicial, enquanto o SIFT/PROVEAN e PredictProtein classificam essa mutação como tolerável. Por outro lado, a

variante p.D610H (rs371564200) é classificada como uma variante de significado incerto (VSI), embora as ferramentas de previsão de patogenicidade classifiquem a p.D610H como provavelmente prejudicial/nociva. Ambas as variantes afetam os resíduos conservados na cadeia polipeptídica (Figura 2).

O probando é o único membro que manifesta um fenótipo de CMH em sua família. Seu pai foi adotado, de modo que só os ascendentes maternos são conhecidos. O heredograma construído revelou 30 parentes, ao longo de cinco gerações, nos quais ocorreu apenas uma morte inexplicável de uma mulher de 30 anos sem diagnóstico de CMH (Figura 2).¹⁴

A genotipagem dos familiares maternos - avó (59 anos), tia (29 anos), tio (35anos) e mãe (39 anos) - detectou a variante p.D610H. Todos os membros da família eram assintomáticos, com ETT e ECG normais, sem evidência de HV. Por outro lado, o alelo p.E542Q foi detectado no pai (40 anos) e em um irmão por parte de pai (8 anos), ambos com resultados normais na avaliação clínica (Tabela 4). A RMC foi realizada na mãe, tia e pai, e resultou em achados normais, especificamente a espessura normal de parede do VE e sem sinais de fibrose (Figura 1).

Discussão

O presente estudo relata o caso de um jovem com CMH grave, portador de uma variante *trans* em heterozigose composta no gene *MYBPC3*, com um alelo - p.D610H - herdado da mãe e outro - p.E542Q - herdado do pai.

Indivíduos com apenas uma única variante não apresentaram qualquer fenótipo de CMH. A variante p.E542Q, encontrada nos familiares paternos, está associada à CMH, com prognóstico bom e hipertrofia moderada na parede ventricular, embora poucos estudos citando essa mutação estejam disponíveis.^{10,15-17} A previsão de patogenicidade do p.E542Q está de acordo com os dados da literatura.¹⁸⁻²¹

Além disso, a variante p.D610H, identificada nos familiares maternos, também não manifestou qualquer fenótipo de CMH, mesmo no membro mais velho da família investigado (59 anos). A associação entre p.D610H e CMH permanece incerta, apesar do fato de que as ferramentas de previsão de patogenicidade a tenham classificado como provavelmente patogênica. Apenas um único estudo na literatura identificou essa mutação, embora não a tivesse correlacionado com a doença.²²

Em geral, uma única mutação heterozigótica para CMH é suficiente para afetar a função miocárdica e levar à hipertrofia, porém os estudos iniciais associaram variantes no gene *MYBPC3* com penetrância incompleta, HV leve, baixo risco de MSC e evolução clínica benigna.²³⁻²⁵

Em conclusão, sugere-se que, individualmente, as variantes p.E542Q e p.D610H resultam em leves alterações na estrutura/função da proteína, insuficientes para causar um fenótipo forte. Contudo, a expressão destas variantes em *trans* pode ser responsável pelo início precoce da doença, um fenótipo clínico mais grave e um risco aumentado de eventos malignos no probando. Em outras palavras, as variantes duplas e compostas por si só não são decisivas para um prognóstico pior da CMH, mas a composição alélica destas variantes pode ser determinante para este desfecho.

Tabela 1 – Primers para o sequenciamento do MYH7

Exon	Forward Primer 5'-3'	Reverse Primer 5'-3'	Amplicon [†]	A.T. [‡]
3	TCTTGACTCTTGAGCATGGTGCTA	TCTGTCCACCCAGGTGTACAGGTG	381 bp	62°C
4	AGGAAGGAGGGAAAGCCCAGGCTG	TCTGCATGCACTCAATCTGAGTAA	380 bp	62°C
5	ATCTTTCTCTAACTCCCAAAATCA	ACTCACGTGATCAGGATGGACTGG	398 bp	60°C
6	TGTCACCGTCAACCCCTTACAAGTG	GAGGCTGAGTCTATGCCTCGGGG	394 bp	62°C
7	CTTGCTGGTCTCCAGTAGTATTGT	CTGCGGTACAGGACCTTGAGGGGC	198 bp	62°C
8	GCCCTCCAAGGTCCTGTACCGCAG	GTCCAAGTCCCAAGGCCAAGGTCA	200 bp	62°C
9	GACAACTCCTCCCGCTTCGTG	AACAGAGGGAGGGAGGGGAGAG	281 bp	62°C
10	CCTTTTGCTTGCTACATTTATCAT	GCCACAAGCAGAGGGGACCAG	252 bp	60°C
11	CTGCTTCTCAGGCCATGTGCTGT	ACCAATGGCCAGAGTCTTAGCTCT	284 bp	62°C
12	CACAGGGATTAGGAGACAAGTTT	TTACAGCTGCCCAAGAATC	273 bp	58°C
13	AGTCATCTCTTTACCAACTTTGCTA	ATTATCATCTGAAGATGGACCCACC	186 bp	62°C
14	CAAGTTCACTCTTCCCAACAACCCT	ATGTGGGAGCGAGTGAGTGATTGTT	258 bp	62°C
15	ACTCACACCCACTTTCTGACTGCTC	GAATTCAGGTGGTAAGGCCAAAGAG	247 bp	62°C
16	ATAACTGTACTCAGAGCTGAGCCTA	TCCATCCCACTGAGTCTGTAAACCT	578 bp	62°C
17	GCAAATGCCAGCAAGGATGTAAAG	AGAGAAGGGAGATGGGAAGTAA	359 bp	58°C
18	CATCTCTGTGACTTCTCGAATTCT	CACTGTGGTGGTAGGTAGGGAGAT	300 bp	60°C
19	ACAAAGCCAGGATCAGAACCAGA	GTCCAGAGTCACCCATGCTCTGCA	323 bp	62°C
20	TGGGTATGAGGGTGACACAGAGCT	GCATCAGAGGAGTCAATGGAAG	330 bp	62°C
21	TAGGCTGTTACCCTTCCTAAGGTA	GCCTCTGACCCTGTGACTGCAGTG	374 bp	62°C
22	GGACCTCAGGTAGGAAGGAGGCAG	TGTGCAGGGAGGTGCAGGGTTGTG	390 bp	62°C
23	TCCTATTGAGTGATGTGCCTCTC	ATGGTCTGAGAGTCTGTATGAGAC	390 bp	62°C
24	AGATGGCACCAAGCTGGTGACCTT	TCTGGGCACAGATAGACATGGCAT	290 bp	62°C
25	GGCAATCTCACAGTCCCCTAATAA	TTTTTGCCAGGGAGGACCATCTAA	508 bp	60°C
26	ACTCTTTACCTGTATCATTACCAT	GCCTCCATGGACACATAATCAGTT	306 bp	60°C
27a*	AGCCGAGAGCCTTTTAGAGCCG	GTCCCGCCGCATCTTCTGGA	274 bp	64°C
27b*	TCCAGAAGATGCGGCGGGAC	AGGGGAGGTGGGAGGAGGAAGT	266 bp	64°C
28	TCCCACTTCCCTTCTCTGCCT	CAGCACTCCTCTATCCCCACCT	438 bp	56°C
29	GGTGGGGATAGAGAGGAGTGCTGA	TGTGGCAGGGTTGGGCTGT	315 bp	64°C
30	GAGAAGGGCAAGGGTGGGGT	CCTGAGAGGAGAAGGAGGTGGG	422 bp	58°C
31	TTGTCCCCATCCACACCCTCCA	GCTCCGACTGCGACTCCTCATACT	469 bp	56°C
32	GCTGAAGAGTGAGCCTTGTCCT	TCCGCTGGAACCAACTGCT	396 bp	56°C
33	AGTATGAGGAGTCGAGTCGGA	GGGGATGAGAACAGGGAGCCAA	500 bp	60°C
34	CTGCCCTGTGCCCTGACTGT	CCAGCCTCGGTTCCCTTCACT	500 bp	64°C
35	GTGAAGGGAACCGAGGCTGGC	GTTGGGCAGAGCAGGAAAAGCA	364 bp	62°C
36	TCCGTGCCAACGACGACCTGAA	GTCTCACACACTTGCTGCCCA	497 bp	60°C
37	TGGGCAGCAAGTGTGTGAGGA	GGTTGCTACTGTGGCTATGGTGC	391 bp	62°C
38 / 39	ACCTTCTATGACTGTGCCATCTTCAC	GTTTGAGGGTGCTCTGTCTGG	464 bp	62°C
40	ATGCCCTGTCCCTGCCCAATAC	TTTCCACCTCCCCTATGCCAGACC	268 bp	60°C

(*) Necessário mais de um par de primers para cobrir o exon; (†) Tamanho do fragmento amplificado; (‡) Temperatura de anelamento.

Comunicação Breve

Tabela 2 – Primers para o sequenciamento de MYBPC3

Exon	Forward Primer 5'-3'	Reverse Primer 5'-3'	Amplicon*	A.T.†
2	GACCTCAGCTCTCTGGAATTCATC	GCTCAGAGGCCACGTCCTCGTCAA	311 bp	62°C
3	GTGCACGCTCCAACCAG	CAGCAAAGGCAAGAAAGTGTG	429 bp	65°C
4	CTGGGACGGGGAGGAGAATGTG	GCTTTTGAGACCTGCCCTGGAC	385 bp	62°C
5	GGGCACCTGCGGTCCCAGCTAACT	ACGCGGGCTGAGAAGGTGATG	378 bp	62°C
6	CTACCCCTGGAGCCCCGATGACC	TGCCTCCCAGATTCACACACC	449 bp	62°C
7	CTGGAGCTCCTGGTCTTATGTGAT	GGAGCCGTGACACCAAGATGATAA	528 bp	62°C
8	GCTTCTCAAACGGCCCCCTCTG	AGCTCCGCCCCGCAATCATCC	213 bp	62°C
9	GGGCTGGGGATGATTG	GGAGGGAGAAAGGGACACTA	226 bp	63°C
10	AATCTGGCTAGTGCCCTTTCTCC	AGCCCTTTAACTCCTCCACACTG	322 bp	62°C
11	TCGGCCCAACTGACTTA	CCCATGGGCTTTACTT	389 bp	58°C
12	CGGCTCCCCACGGACAG	CCCAGGCCAGGCAGGACT	405 bp	67°C
13	TCCCCAGCCCCTCTTCA	GCCGGACTCCGCTCTTT	515 bp	62°C
14	GGCGGCACAGAGGGGATTG	ACCGGCAGGACAAAAGGATG	402 bp	62°C
15	ATCCGGCTGACCGTGGAAC	CAGTGCGCCCCGTGATAATC	375 bp	65°C
16	AACACTTCAACGGCCCCCTCTG	GCCCCCTCCTCCGATACTTCACAC	451 bp	62°C
17	CGGACGACGAGCCTACCACT	GTCAGCTCCACCCGTCCTTCA	366 bp	62°C
18	GGAGGAGGGGGCGCAAGTCAAAT	GTCAAAGGCCCAAGGTCACAGAGG	400 bp	62°C
19	ACAGGCACACGTGTTTTCAC	CAGTCTCCACCTGTCCCATC	345 bp	61°C
20	AGAATACCAACAAGCCAGGACAAG	GCGGAAAAGTGAGCAGAACC	402 bp	62°C
21	TGCCCTTGCCCCGTGCTACTTG	GCCCCAGGACCCCACTTTTGAT	187 bp	62°C
22	TCCTCCTGGCTCTCCGTTTCTCT	GCGCCCCTCTGCTGCTTCTTC	379 bp	62°C
23	GCTCCTCTGCTCCCTACTTCC	ATGGCCATCAGCACACTTCAC	310 bp	62°C
24	TCGGTGCCACAGAGATGATTTTGA	GGCTGCCCTCTGTGTTCTCCA	367 bp	62°C
25	CCTGTGGCGGTAGTTGG	CACCGGTAGCTCTTCTTCTTGG	350 bp	62°C
26	CCGAGGAAGGTGGTGTGG	TCTGTAAAATGCGGCTGAGTATCC	404 bp	62°C
27	GGAAGTGCCCCCTATGT	TCGCACTGCTCAAAGAAG	457 bp	62°C
28	TCAGAGGAGTGGGCAGTGGGAGTG	CTGGGGTGTCAATGGCGGGTCTT	292 bp	62°C
29	GCCTGGAGTGTGCTGTGTTAG	GGCTGCCCTCTTTGGTC	467 bp	62°C
30	GCGGCCGGCCCTTGAGT	TGGAATGTGAGCTGTGGGTTGG	356 bp	62°C
31	GCATTACGGCACTTACCAGGTGACG	CACGGTGAGGACAGTGAAGGGTAGC	527 bp	60°C
32	GGCCGAGCTACCTTCAC	GGCCCTCTCCCTGTTCC	392 bp	65°C
33	GGCCTCTCGGTACCAAGTCTGTGTC	CAACGTCGGGGCCTGTGAGC	232 bp	65°C
34	GCAGGGCCATGGTACTCACTCTTG	CCGCCCGCTCTCCCATCTC	404 bp	62°C
35	CACAGTGACATGGCCTCCTCTCT	GCCCCTACAGCCTCCCATTTACT	159 bp	62°C

(*) Tamanho do fragmento amplificado; (†) Temperatura de anelamento.

Limitações do estudo

O presente estudo investigou os três principais genes da CMH que representam aproximadamente 60-70% dos casos de CMH.^{5,14} No entanto, vários outros genes já foram associados a esta doença,^{5,14} os quais ainda não foram investigados.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Cruz Filho FES, Dias GM; Obtenção de dados: Rafael JF, Gottlieb I, Cazelli JG, Siciliano AP, Dias GM; Análise e interpretação dos dados: Rafael JF, Cruz Filho FES, Gottlieb I, Dias GM; Obtenção

Tabela 3 – Primers para o sequenciamento de TNNT2

Exon	Forward Primer 5'-3'	Reverse Primer 5'-3'	Amplicon*	A.T.†
2	ACAGCTCATGAGGGTGGAAC	GTGCTCTGCCTGGGATCTACAAC	376 bp	65°C
3 / 4	ATGAGAACGGCAGGCCAGGCTAGTG	GTTTGCCTCAAGACCCGAGCAACC	506 bp	65°C
5	GTGGCGGGAGGTAGCCGACAGT	TGGGCAATCAATGGTTGAATCTTA	403 bp	65°C
6	TTGACCCAGCGCTTCTTGTGTC	ACTGGGTGCCACCAATGCAACTTC	449 bp	65°C
7	CCAGTGCCGGGAGGGACTCAC	CAGCCCGTGTCCACTGCACCATAC	262 bp	65°C
8	GGATCAGGGGCCCTGCCTGTCTGACA	TCCTCTCTCTTTCTTCTGTTCT	538 bp	62°C
9	GCCAGGCCCTGCCAGAGGTCTT	CCCTGGGGGAGGCCTGAAACAG	494 bp	70°C
10	ACGTCCGTGGAGCTGTTGAAAGT	CCCGGCCAATATTGTCTTGTACT	373 bp	62°C
11	TGGGAGCTACCCTCTCAGAA	CACAGCAGCTGGGAATCTCT	369 bp	60°C
12	GTAAACCCGGCTGACTACAG	AGCCAGCCCAATCTCTTCAC	258 bp	62°C
13	CAGGGGGTTTGGGGAGGGTTAG	GTGGGGCACCTGCTCAGTTCTCT	402 bp	60°C
14	GGAGGGCCCTTCTTACTGGAC	CCGGACCCAGTGAACAGGAGGAG	207 bp	68°C
15	GCCCCTCTGACCTTAATATCC	CGGAGGAGCCAGAGAAGGAAACCT	353 bp	62°C
16	GGGGTGAAATGTGGGGCGGAGAA	GTGTGGGGCAGGCAGGAGTGGTG	383 bp	62°C

(*) Tamanho do fragmento amplificado; (†) Temperatura de anelamento.

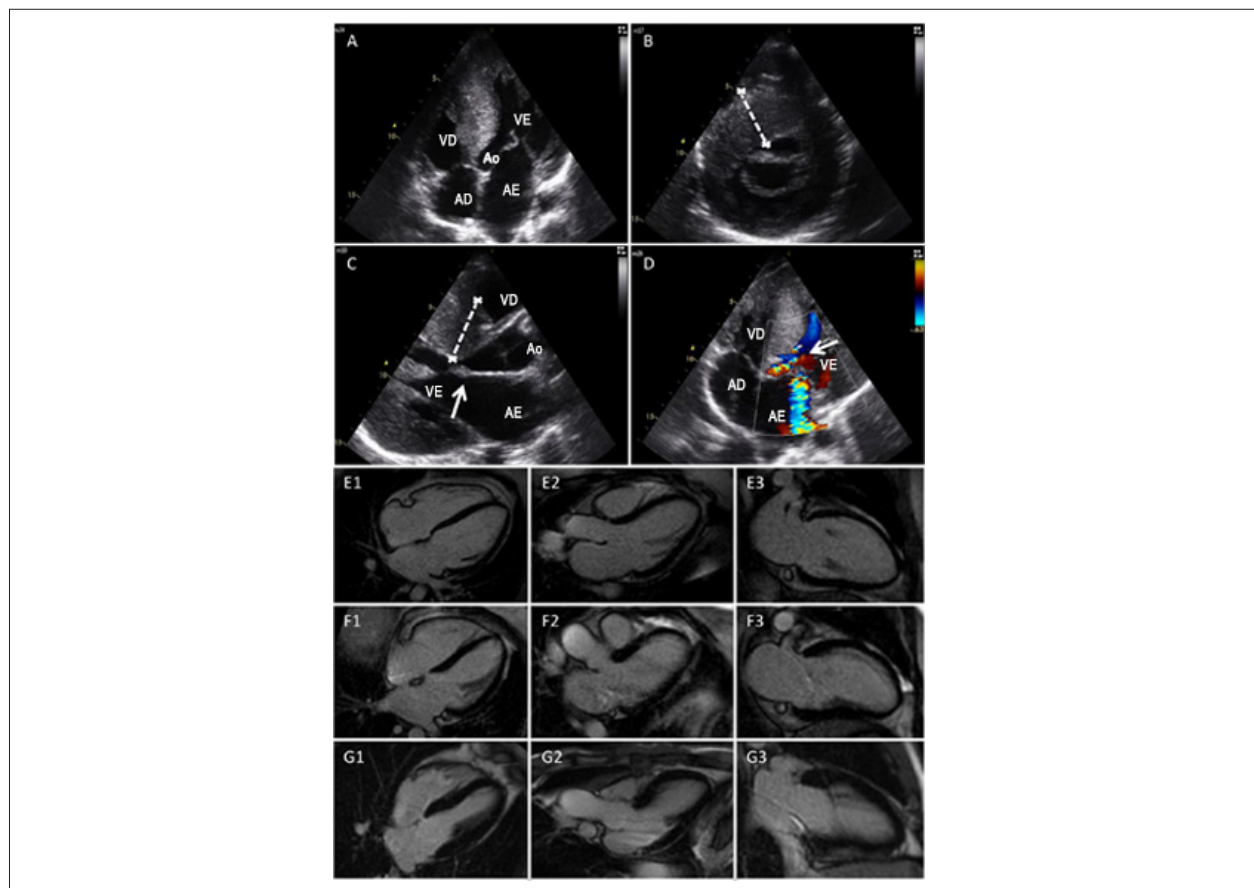


Figura 1 – ETT do probando e RMC da família. A) Imagem do ETT das quatro câmaras cardíacas e aorta revelando a hipertrofia septal de curva reversa. B) Vista do eixo curto paraesternal mostrando a hipertrofia septal. C) Vista do eixo longitudinal paraesternal mostrando o VE e a hipertrofia septal e o átrio esquerdo aumentado. A seta branca mostra o movimento sistólico anterior da válvula mitral. D) Imagem de ETT mostrando a obstrução e a turbulência no trato de saída do ventrículo esquerdo (seta branca). Regurgitação mitral leve no átrio esquerdo é visível. RMC do pai (E), tia (F) e mãe (G) do probando, sem sinais de hipertrofia ou fibrose. RMC na sequência de inversão-recuperação (atraso do realce) no eixo de 4 câmaras (E1, F1, G1), LVSV (E2, F2, G2) e 2 câmaras (E3, F3, G3). AD: átrio direito; VD: ventrículo direito; AE: átrio esquerdo; VE: ventrículo esquerdo; Ao: aorta.

Comunicação Breve

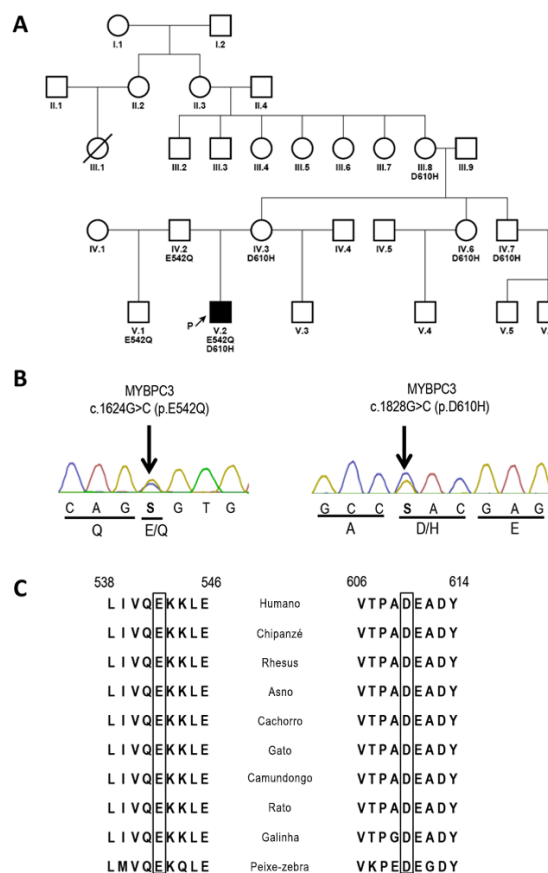


Figura 2 – A) Pedigree mostrando cinco gerações da família materna. O probando é o único membro afetado pela CMH. Os portadores de alelos variantes da família são indicados por E542Q+ e D610H+. B) Eletroferogramas das regiões das variantes missense do gene MYBPC3 do probando. C) Alinhamento de múltiplas espécies da sequência de aminoácidos da proteína C ligante de miosina dos resíduos 538 a 546 e 606 a 614. Os resíduos conservados, ácido glutâmico e ácido aspártico, são indicados por um retângulo.

Tabela 4 – Dados de avaliação clínica dos indivíduos

Epidemiologia					ECG					TTE						
ID	Idade (A)	Sexo	CMH	Variante	SAE	SVE	Onda T AN	HVE +	HVE tipo	Forma	Max EPVE (mm)	GSVE mmHg	DSVE	DDVE	MAS	Tamanho AE (mm)
III.8	59	F	Não	D610H	Não	Não	Não	Não	-	-	10	Não	Não	Não	Não	28
IV.2	40	M	Não	E542Q	Não	Não	Não	Não	-	-	9	Não	Não	Não	Não	35
IV.3	39	F	Não	D610H	Não	Não	Não	Não	-	-	9	Não	Não	Não	Não	37
IV.6	29	F	Não	D610H	Não	Não	Não	Não	-	-	8	Não	Não	Não	Não	32
IV.7	35	M	Não	D610H	Não	Não	Não	Não	-	-	8	Não	Não	Não	Não	36
V.1	8	M	Não	E542Q	Não	Não	Não	Não	-	-	7	Não	Não	Não	Não	37
V.2	17	M	Sim	D610H E542Q	Sim	Sim	Sim	Sim	Septal	Curva reversa	39	25	Não	Tipo I	Não	46

A numeração de identificação (ID) dos indivíduos segue o padrão adotado nos quadros de Pedigree (Figura 2); ECG: eletrocardiograma; ETT: ecocardiograma transtorácico; (A) - anos; CMH: cardiomiopatia hipertrófica; SAE: sobrecarga atrial esquerda; SVE: sobrecarga ventricular esquerda; onda T NA: onda T anormal; HVE+: hipertrofia ventricular esquerda mostrada por eco; Tipo HVE: tipo de hipertrofia ventricular esquerda; Max EPVE: máxima espessura da parede ventricular esquerda; GSVE: gradiente de saída do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; MAS: movimento anterior sistólico; Tamanho AE: tamanho do átrio esquerdo.

de financiamento: Dias GM; Redação do manuscrito: Rafael JF, Dias GM; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Cruz Filho FES, Carvalho ACC, Dias GM.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo Instituto Nacional de Cardiologia and Fundação Pró Coração (Fundacor).

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Julianny Freitas Rafael pelo Instituto Nacional de Cardiologia.

Referências

1. Arola A, Jokinen E, Ruuskanen O, Saraste M, Pesonen E, Kuusela AL, et al. Epidemiology of idiopathic cardiomyopathies in children and adolescents. A nationwide study in Finland. *Am J Epidemiol*. 1997;146(5):385-93.
2. Maron BJ, Olivetto I, Spirito P, Casey SA, Bellone P, Gohman TE, et al. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death: revisited in a large non-referral-based patient population. *Circulation*. 2000;102(8):858-64.
3. Niimura H, Patton KK, McKenna WJ, Soultis J, Maron BJ, Seidman JG, et al. Sarcomere protein gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. *Circulation*. 2002;105(4):446-51.
4. Richard P, Charron P, Carrier L, Ledeuil C, Cheav T, Pichereau C, et al; EUROGENE Heart Failure Project. Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation*. 2003;107(17):2227-32. Erratum in: *Circulation*. 2004;109(25):3258.
5. Maron BJ, Ommen SR, Semsarian C, Spirito P, Olivetto I, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(1):83-99. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(11):1188.
6. Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(12):1249-54.
7. Kelly M, Semsarian C. Multiple mutations in genetic cardiovascular disease: a marker of disease severity? *Circ Cardiovasc Genet*. 2009;2(2):182-90.
8. Van Driest SL, Vasile VC, Ommen SR, Will ML, Tajik AJ, Gersh BJ, et al. Myosin binding protein C mutations and compound heterozygosity in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(9):1903-10.
9. Ingles J, Doolan A, Chiu C, Seidman J, Seidman C, Semsarian C. Compound and double mutations in patients with hypertrophic cardiomyopathy: implications for genetic testing and counselling. *J Med Genet*. 2005;42(10):e59.
10. Wang J, Wang Y, Zou Y, Sun K, Wang Z, Ding H, et al. Malignant effects of multiple rare variants in sarcomere genes on the prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(9):950-7.
11. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastakis A, Rapezzi C, et al; Hypertrophic Cardiomyopathy Outcomes Investigators. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (CMH risk-SCD). *Eur Heart J*. 2014;35(30):2010-20.
12. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res*. 1988;16(3):1215.
13. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, et al; Heart Rhythm Society (HRS); European Heart Rhythm Association (EHRA). HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace*. 2011;13(8):1077-109. Erratum in: *Europace*. 2012;14(2):277.
14. Mattos BP, Scolari FL, Torres MA, Simon L, Freitas VC, Giugliani R, et al. Prevalence and phenotypic expression of mutations in the MYH7, MYBPC3 and TNNT2 genes in families with hypertrophic cardiomyopathy in the south of Brazil: a cross-sectional study. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3):257-65.
15. Marsiglia JD, Credidio FL, de Oliveira TG, Reis RF, Antunes Mde O, de Araujo AQ, et al. Screening of MYH7, MYBPC3, and TNNT2 genes in Brazilian patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2013;166(4):775-82.
16. Fokstuen S, Munoz A, Melacini P, Illiceto S, Perrot A, Ozcelik C, et al. Rapid detection of genetic variants in hypertrophic cardiomyopathy by custom DNA resequencing array in clinical practice. *J Med Genet*. 2011;48(8):572-6.
17. Rodríguez-García MI, Monserrat L, Ortiz M, Fernández X, Cazón L, Núñez L, et al. Screening mutations in myosin binding protein C3 gene in a cohort of patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *BMC Med Genet*. 2010;11:67.
18. Adzhubei IA, Schmidt S, Peshkin L, Ramensky VE, Gerasimova A, Bork P, et al. A method and server for predicting damaging missense mutations. *Nat Methods*. 2010;7(4):248-9.
19. Ng PC, Henikoff S. Predicting deleterious amino acid substitutions. *Genome Res*. 2001;11(5):863-74.
20. Ng PC, Henikoff S. Accounting for human polymorphisms predicted to affect protein function. *Genome Res*. 2002;12(3):436-46.
21. Choi Y, Sims GE, Murphy S, Miller JR, Chan AP. Predicting the functional effect of amino acid substitutions and indels. *PLoS One*. 2012;7(10):e46688.
22. Olivetto I, Girolami F, Sciagrà R, Ackerman MJ, Sotgia B, Bos JM, et al. Microvascular function is selectively impaired in patients with hypertrophic cardiomyopathy and sarcomere myofilament gene mutations. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(8):839-48.
23. Niimura H, Bachinski LL, Sangwatanaroj S, Watkins H, Chudley AE, McKenna W, et al. Mutations in the gene for cardiac myosin-binding protein C and late-onset familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1998;338(18):1248-57.
24. Cardim N, Perrot A, Santos S, Morgado P, Pádua M, Ferreira S, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in a Portuguese population: mutations in the myosin-binding protein C gene. *Rev Port Cardiol*. 2005;24(12):1463-76.
25. Charron P, Dubourg O, Desnos M, Isnard R, Hagege A, Millaire A, et al. Diagnostic value of electrocardiography and echocardiography for familial hypertrophic cardiomyopathy in a genotyped adult population. *Circulation*. 1997;96(1):214-9.

Associação entre Apneia Obstrutiva do Sono e Infarto do Miocárdio: Uma Revisão Sistemática

Association between Obstructive Sleep Apnea and Myocardial Infarction: A Systematic Review

Fernanda Porto, Yuri Saho Sakamoto, Cristina Salles

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA – Brasil

Resumo

A apneia obstrutiva do sono (AOS) tem sido associada a fatores de risco cardiovascular, porém a relação entre a AOS e doença cardiovascular ainda é controversa. O objetivo do presente estudo foi verificar a associação entre AOS e infarto do miocárdio (IM). Revisão sistemática de literatura por meio das fontes de dados eletrônicas MEDLINE/PubMed, PubMed Central, Web of Science e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Os descritores utilizados foram: “obstructive sleep apnea” AND “polysomnography” AND “myocardial infarction” AND “adults” NOT “treatment”. O presente trabalho analisou três estudos prospectivos, selecionados dentre 142 artigos encontrados. Os estudos acompanharam uma amostra total de 5.067 pacientes diagnosticados com AOS, composta majoritariamente por participantes do sexo masculino. Todos os pacientes realizaram polissonografia noturna, e todas as pesquisas encontraram associação entre AOS e desfechos cardiovasculares fatais e não fatais. Assim, foi possível observar que 644 (12,7%) dos 5.067 pacientes sofreram IM ou acidente vascular cerebral, ou precisaram de procedimento de revascularização, sendo que 25,6% desses eventos cardiovasculares foram fatais. O IM foi responsável por 29,5% do total de 644 desfechos analisados. Existe associação entre AOS e IM, no sexo masculino, sendo o índice de apneia e hipopneia (IAH) um dos marcadores mais fidedignos.

Introdução

Estudos demonstram associação entre apneia obstrutiva do sono (AOS) e infarto do miocárdio (IM).¹⁻⁵ Até 65% dos pacientes que procuram o serviço médico em função de algum evento cardiovascular são diagnosticados com AOS.¹ Observa-se a necessidade de estudar a capacidade da AOS predizer eventos cardiovasculares, pois alguns trabalhos de coortes, ao acompanharem pacientes apneicos, identificaram elevado número de desfechos cardiovasculares fatais ou não fatais.²⁻⁸ No entanto, ainda é controversa essa associação.¹ Resultados sugerem que a hipóxia intermitente

poderia funcionar como fator de proteção para eventos isquêmicos, fenômeno que tem sido observado em apneicos que desenvolveram lesão cardíaca menos grave do que a de pacientes sem AOS após um IM.⁵ Tendo em vista a prevalência da AOS, bem como a importância das doenças cardiovasculares, a presente revisão sistemática de literatura objetivou verificar a associação entre a AOS e o IM.

Métodos

Desenho do estudo e estratégia de busca

Trata-se de uma revisão sistemática de literatura e, por isso, não foi necessária aprovação de um Comitê de Ética e Pesquisa. A busca foi realizada nas fontes de dados eletrônicas MEDLINE/PubMed, PubMed Central® (PMC), Web of Science, e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), por meio da combinação de descritores, incluindo termos do Medical Subject Headings (MeSH) e dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCs). Os descritores utilizados, em conjunto, foram: “obstructive sleep apnea” AND “polysomnography” AND “myocardial infarction” AND “adults” NOT “treatment”.

A busca pelos descritores no MEDLINE/PubMed resultou em: (((“obstructive sleep apnea”[All Fields] OR “sleep apnea, obstructive”[MeSH Terms] OR (“sleep”[All Fields] AND “apnea”[All Fields] AND “obstructive”[All Fields]) OR “obstructive sleep apnea”[All Fields] OR (“obstructive”[All Fields] AND “sleep”[All Fields] AND “apnea”[All Fields])) AND (“polysomnography”[MeSH Terms] OR “polysomnography”[All Fields])) AND (“myocardial infarction”[MeSH Terms] OR (“myocardial”[All Fields] AND “infarction”[All Fields]) OR “myocardial infarction”[All Fields])) AND (“adult”[MeSH Terms] OR “adult”[All Fields] OR “adults”[All Fields])) NOT (“therapy”[Subheading] OR “therapy”[All Fields] OR “treatment”[All Fields] OR “therapeutics”[MeSH Terms] OR “therapeutics”[All Fields]).

Posteriormente, foi realizada busca manual por meio de artigos selecionados.

Crítérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos todos os trabalhos de coorte encontrados nas bases de dados, realizados em seres humanos, com idade acima de 18 anos, publicados nos últimos 10 anos, em português, inglês e espanhol; com diagnóstico da AOS realizado por polissonografia, com IM como um dos desfechos analisados. Foram excluídos aqueles em que 100% dos pacientes estavam em tratamento para distúrbios do sono (DS), assim como não foi analisado nenhum grupo de apneicos tratados, gestantes, portadores de outros DS, de doenças neurológicas e/ou psiquiátricas, além de

Palavras-chave

Apneia do Sono Tipo Obstrutiva; Infarto do Miocárdio; Revisão; Adultos; Polissonografia / métodos; Transtornos do Sono-Vigília.

Correspondência: Fernanda Porto Sousa •

Rua Odilon Dórea. CEP 40285-450, Brotas, Salvador, BA – Brasil

E-mail: portosousaf@gmail.com, fernandaportosousa@hotmail.com

Artigo recebido em 22/01/16, revisado em 13/06/16, aceito em 31/08/16.

DOI: 10.5935/abc.20170031

pesquisas em que 100% da população tivesse doença arterial coronariana (DAC) prévia. Foram excluídos, também, os trabalhos cuja população tenha sido abordada em mais de um estudo, e que, além disso, tiveram desfechos semelhantes. Nesses casos, foi considerado o primeiro trabalho.

Identificação e seleção dos estudos

Dois pesquisadores independentes fizeram a leitura dos títulos e resumos de cada trabalho pré-selecionado identificando, separadamente, artigos que preenchessem corretamente os critérios de inclusão e exclusão. Após essa etapa, cada pesquisador leu integralmente os artigos que respeitaram os critérios expostos no resumo e selecionaram apenas os compatíveis com os critérios da revisão sistemática. Em casos de dúvida, um terceiro pesquisador teria sido consultado, porém, não houve, neste estudo, discordância entre os dois primeiros pesquisadores.

Extração dos dados

Dois pesquisadores foram responsáveis pela coleta de dados. Seguem características extraídas dos estudos: título, autores, ano de publicação, revista científica de publicação, forma de publicação, palavras-chave, origem geográfica, desenho de estudo, tamanho da amostra, supervisão, financiamento, métodos, período de realização da pesquisa, critério de diagnóstico da AOS, outros resultados da pesquisa e conclusões. Além disso, foram registrados os dados sobre os participantes de cada trabalho: número, gênero, idade, uso de medicamentos e comorbidades, número de pacientes que sofreram IM e que tiveram diagnóstico de AOS, além do índice de apneia e hipopneia (IAH).

Avaliação da qualidade metodológica dos artigos selecionados

Dois pesquisadores fizeram a leitura dos artigos e cada um preencheu um *check-list* fundamentado no *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE).⁹ Os artigos selecionados foram avaliados como tendo atingido cada item completa ou parcialmente, ou item não atendido. Foram considerados artigos de qualidade aceitável, aqueles que contemplaram pelo menos 11 aspectos de maneira satisfatória. Em caso de divergências, um terceiro pesquisador teria sido consultado para avaliar o artigo, porém não foi necessário. Essa revisão sistemática seguiu também as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)¹⁰ e o passo-a-passo sugerido pela *Cochrane Handbook*¹¹ produzido pela Colaboração Cochrane.

Resultados

Identificação e seleção dos estudos

A presente revisão sistemática reuniu 76 artigos pela estratégia de busca traçada nos bancos de dados eletrônicos. Quatro desses artigos se repetiram em mais de uma fonte, bem como dois artigos dos 66 encontrados na seleção manual. Por isso, dentre os 148 artigos encontrados, foram contabilizados 142 (Figura 1).

Avaliação metodológica dos estudos

Após a leitura integral dos trabalhos selecionados, verificou-se que todos os artigos alcançaram de maneira satisfatória pelo menos 16 aspectos do *check-list*.⁹ No estudo de Buchner et al.,⁸ 72,7% dos aspectos foram contemplados de maneira satisfatória, já o estudo de Marin et al. alcançou 77,3% e o de Gottlieb et al.⁶ alcançou maior porcentagem (95,4%).

Características gerais dos estudos selecionados

O trabalho Gottlieb et al.,⁶ *The Sleep Heart Health Study* (SHHS), teve como objetivo avaliar a relação entre AOS, incidência de DAC e insuficiência cardíaca em uma amostra da comunidade geral de homens e mulheres. O estudo incluiu pacientes com 40 anos ou mais, recrutados entre participantes de estudos de base populacional sobre doença cardiovascular e pulmonar, incluindo o *Atherosclerosis Risk in Communities Study*, *Cardiovascular Health Study*, *Framingham Heart Study*, *Strong Heart Study*, *Tucson Health and Environment Study* e *The New York University-Cornell Worksite and Hypertension Study*. Foram excluídos os indivíduos com polissonografia inconclusiva, em tratamento para AOS, com dados de baixa qualidade, com DAC prévia ou insuficiência cardíaca, sem dados de acompanhamento, com dados incompletos para índice de massa corpórea (IMC), tabagismo, pressão arterial e uso de medicações que se recusaram a participar do estudo.

O SHHS⁶ analisou uma amostra total de 4.422 pacientes, incluindo 2.434 que possuíam IAH < 5. Foi visto também que 5,5% de 3.794 pacientes obtiveram diagnóstico de AOS cinco anos após o início do estudo, e desses, 2,1% referiam tratamento para AOS, porém foram excluídos sem que os resultados fossem significativamente alterados. Nesse estudo, 43,3% da população eram homens. Dentre os pacientes da amostra de IAH ≥ 5, a população masculina representava 55,23% do total.

O objetivo proposto por Marin et al.⁷ foi comparar a incidência de eventos cardiovasculares fatais e não-fatais em roncoadores simples, pacientes com AOS não tratada, tratados com pressão contínua positiva nas vias aéreas (CPAP) e homens saudáveis recrutados entre a população geral. Nesse estudo, foram recrutados apenas homens com AOS, ou ronco simples, a partir de clínicas do sono, e amostra de base populacional de homens saudáveis, pareados por idade e IMC com pacientes apneicos graves, entre janeiro de 1992 e dezembro de 1994. Os homens saudáveis foram recrutados a partir da base de dados do *Zaragoza Sleep Apnea Prevalence Study*.

Buchner et al.⁸ investigaram prospectivamente desfechos cardiovasculares em pacientes com AOS tratados versus não tratados. Nesse estudo foram recrutados todos os pacientes com suspeita de distúrbios respiratórios obstrutivos relacionados ao sono, admitidos em uma clínica do sono via encaminhamento não selecionado, por médicos de cuidados primários ou secundários entre 1993 e 1998. Pacientes roncoadores sem apneia e pacientes com apneia do sono central, respiração de Cheyne-Stokes, síndromes de hipoventilação ou movimentos periódicos dos membros durante o sono foram excluídos da análise. A amostra de pacientes, nesse estudo, foi predominantemente masculina, 85,5% do total de 449, bem como 83,5% dentre os 85 apneicos não tratados.

Artigo de Revisão

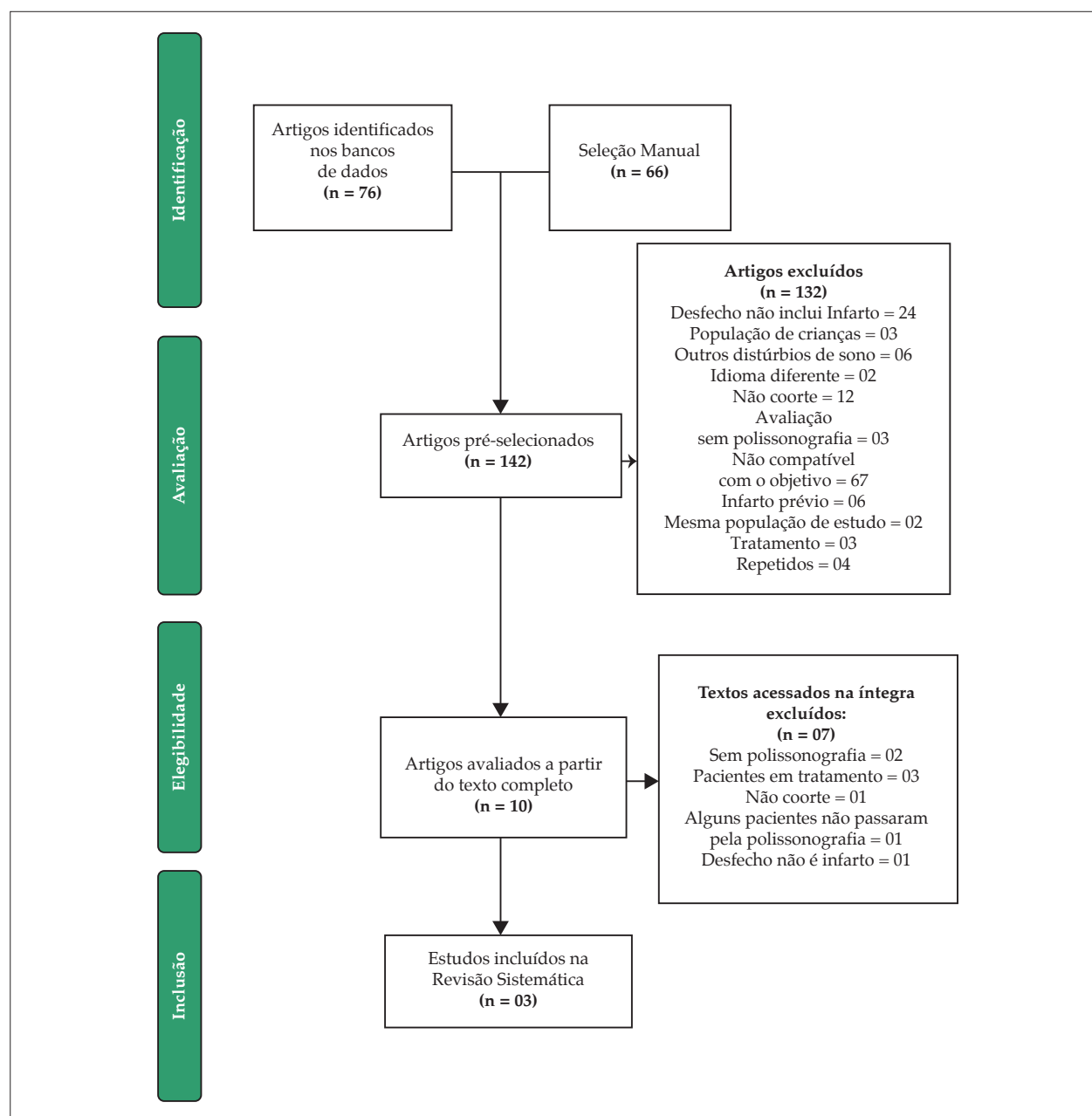


Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos estudos.

A média de acompanhamento entre os três estudos foi de $8,2 \pm 0,99$ anos. O número de participantes variou entre 449 e 4.422. Apenas Gottlieb et al.⁶ avaliaram o impacto da AOS no aparecimento de DAC e, portanto, nenhum dos participantes recebeu tratamento para AOS.

As comorbidades e fatores de risco comuns aos três estudos foram hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), dislipidemia e tabagismo. Todavia, apenas DM e tabagismo foram, pelos três estudos, relatados da mesma maneira (número de pacientes com DM e o número de pacientes tabagistas). Tratamento com insulina ou

antidiabético oral foi mencionado apenas por Buchner et al.⁸ Quanto à HAS e dislipidemia, Gottlieb et al.⁶ relataram apenas o número de pacientes em tratamento com anti-hipertensivos ou drogas hipolipemiantes e Marin et al.⁷ registraram apenas o número total de pacientes com HAS e dislipidemia. Já Buchner et al.⁸ relataram o número inicial de pacientes com HAS e daqueles que iniciaram acompanhamento com anti-hipertensivos, bem como o número de pacientes, ao término do acompanhamento, em tratamento para essa patologia; o mesmo aconteceu para os casos de dislipidemia.

A amostra de 5.067 pacientes analisados, nessa revisão sistemática, deve ser considerada em seus grupos isolados, uma vez que há importantes diferenças entre os participantes de cada estudo quanto às comorbidades. Essa situação deve ser ilustrada com as proporções, nos estudos de Gottlieb et al.,⁶ Marin et al.⁷ e Buchner et al.,⁸ para o número de pacientes com IAH ≥ 5 e com HAS ou, no caso do SHHS,⁶ uso de anti-hipertensivos (39,2% vs 28,5% vs 69,4%); dislipidemia ou, no caso do SHHS,⁶ uso de hipolipemiantes (7,5% vs 10,1% vs 57,6%). Gottlieb et al.⁶ relataram a porcentagem de pacientes que usavam anti-hipertensivos e hipolipemiantes, não sendo registrados, portanto, pacientes com HAS ou dislipidemia sem tratamento. Marin et al.⁷ não relataram número de pacientes em tratamento (Tabela 1).

As características clínicas que compõem o perfil dos grupos comuns aos três estudos são idade dos participantes, IMC, número de pacientes com DM, número de pacientes tabagistas e IAH, sendo que não foram feitas conclusões estatisticamente significantes sobre o tabagismo (Tabelas 2-4).

Incidência de IM

Gottlieb et al.⁶ avaliaram 4.422 indivíduos, sendo registrados 473 casos DAC – 76 mortes por DAC, 185 IM, 212 procedimentos de revascularização – com incidência de 20,1 eventos por 1000 pessoa-anos entre homens, enquanto, em mulheres, essa taxa foi de 8,7 eventos por 1000 pessoa-anos. Esses dados permitiram verificar o aumento, em homens, da taxa de incidência de revascularização de acordo com a gravidade da AOS, ao passo que, nas mulheres, esses valores foram menos evidentes.

Na população de 403 homens com AOS leve-moderada do estudo de Marin et al.,⁷ ao associar-se a taxa de eventos com a gravidade da AOS, observou-se 36 eventos cardiovasculares não fatais, sendo a taxa de incidência de eventos de 8,9 eventos por 1000 pessoa-anos, bem como 22 mortes de causa cardiovascular com taxa de 5,5 eventos

por 1.000 pessoa-anos. Entre os 235 homens com AOS grave, foram registrados 50 eventos cardiovasculares não fatais com taxa de incidência de 21,3 eventos por 1000 pessoa-anos, e 25 mortes de causa cardiovascular com taxa de 10,6 eventos por 1000 pessoa-anos. Esse estudo não diferenciou os dados equivalentes dos diferentes desfechos: IM fatal ou não, acidente vascular encefálico (AVE) fatal ou não, e insuficiência coronariana aguda, precisando de cirurgia de revascularização ou angiografia coronária transluminal percutânea, ou ambos os procedimentos.

Buchner et al.,⁸ ao avaliarem 85 pacientes, constataram que 28,3% experimentaram os seguintes desfechos: cinco IM, 25 procedimentos de revascularização, cinco AVE e três mortes de causa cardiovascular. Desses pacientes, 20 (23,5%) tiveram diagnóstico de AOS leve-moderada.⁸

Discussão

A presente revisão sistemática de literatura analisou três trabalhos prospectivos que acompanharam uma amostra total de 5.067 pacientes, entre homens e mulheres, da qual 53,5% possuíam diferentes graus de AOS não tratada e diagnosticada por polissonografia. Todos os estudos encontraram associação entre AOS e desfechos cardiovasculares fatais e não fatais. Observou-se que 644 (12,7%) dos 5.067 pacientes sofreram IM ou AVE ou precisaram de procedimento de revascularização, sendo que 25,6% desses eventos foram fatais. Número relevante, uma vez que a principal causa de morte e incapacidade, no mundo e no Brasil, é constituída por doenças cardiovasculares.¹²

De acordo com *American Heart Association*¹³ (AHA), uma a cada sete mortes, nos Estados Unidos, acontece em decorrência de doença cardíaca - a cada 34 segundos um americano sofre algum evento coronariano, e a cada um minuto e 24 segundos, ocorre uma morte por IM.¹³ Assim, os dados do presente estudo estão em acordo com a literatura vigente, pois foram

Tabela 1 – Características gerais dos estudos selecionados

Autores	País, Ano	Revista	N inicial	N IAH < 5	N IAH > 5	N apneicos tratados	N apneicos não tratados	Follow-up Média em anos	% Sexo Masculino	Comorbidades Relatadas
Gottlieb et al. ⁶	Estados Unidos, 2010	Circulation	4.422	2.434	1.988	79	1.988	8,7	43,5%	HAS, DM, Dislipidemia, Tabagismo
Marin et al. ⁷	Espanha, 2005	The Lancet	1.651	264	1.010	372	638	10	100%	HAS, DM, Dislipidemia, Doença Cardiovascular, Tabagismo, Alcoolismo
Buchner et al. ⁸	Alemanha, 2007	American Journal of Respiratory and Critical care Medicine	449	0	449	364	85	6	85,5%	HAS, DM, Dislipidemia, Doença Coronariana, Doença Arterial Periférica, AVE, Doença Neoplásica, DPOC e Tabagismo

AOS: apneia obstrutiva do sono; IAH: índice de apneia e hipopneia; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; AVE: acidente vascular encefálico; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica.

Artigo de Revisão

Tabela 2 – Idade dos pacientes das amostras estudadas de acordo com o índice de apneia e hipopneia

Autores	Idade Mediana (intervalo interquartil); Média ± Desvio Padrão				p	
	IAH < 5		IAH ≥ 5			
	< 5	5 a < 15	≥ 15 a ≤ 30	>30		
Gottlieb et al. ⁶	Homens	61(54,7)	64(57,7)	64(57,7)	65(58,7)	NI
	Mulheres	60(50,7)	66(58,7)	66(58,7)	65(58,7)	NI
Marin et al. ⁷		49,6 ± 8,1		50,3 ± 8,1	49,9 ± 7,2	NI
Buchner et al. ⁸		NA		57,8 ± 10,2		NS

NS: não significativo; NI: não informado; NA: não se aplica; IAH: índice de apneia e hipopneia.

Tabela 3 – Índice de massa corpórea dos pacientes das amostras estudadas de acordo com o índice de apneia e hipopneia

Autores	IMC Kg/m² Mediana (intervalo interquartil); Média ± Desvio Padrão					P
	IAH < 5		IAH ≥ 5			
	< 5	5 a < 15	≥ 15 a ≤ 30	> 30		
Gottlieb et al. ⁶	Homens	27,0(24.6, 29.3)	28,8(26.2, 31.4)	29,7(26.9, 33.5)	31,3(27.9, 34.9)	NI
	Mulheres	26,3 (23.6, 29.8)	29,9(26.1, 34.1)	32,5(27.3, 36.9)	34,3(29.1,39.6)	NI
Marin et al. ⁷		29,8 ± 4,4		27,5 ± 4.4*	30,3 ± 4,2	< 0,0001*
Buchner et al. ⁸		NA		29,3±5,4		0,003

NS: não significativo; NI: não informado; NA: não se aplica; IAH: índice de apneia e hipopneia; IMC: índice de massa corpórea; (*) p < 0,0001 versus homens com IAH < 5.

Tabela 4 – Número de pacientes com diabetes mellitus nas amostras estudadas de acordo com o índice de apneia e hipopneia

Autores	Diabetes por grupos N(%)				p	
	IAH < 5		IAH ≥ 5			
	< 5	5 a < 15	≥ 15 a ≤ 30	> 30		
Gottlieb et al. ⁶	Homens	73 (8,8)	77(12,0)	39(13,8)	29(16,9)	NI
	Mulheres	123 (7,7)	82 (13,4)	33 (16,8)	14 (16,7)	NI
Marin et al. ⁷		(6,1)	(8,5)		(9,9)	NI
Buchner et al. ⁸		NA		13 (15,2)		NS

NS: não significativo; NI: não informado; NA: não se aplica; IAH: índice de apneia e hipopneia.

contabilizados 190 casos de IM no grupo analisado (3,75%). Todavia, esse valor final pode ser ainda mais elevado, uma vez que não foi considerada a porcentagem do grupo estudado por Marin et al.,⁷ pois não constava a informação de quantos pacientes sofreram IM. Esses autores apenas relataram que o tipo e a frequência dos diferentes desfechos não divergiram entre os grupos estudados.⁷

Alguns estudos demonstraram associação entre IM e AOS.^{2,4,14-18} Shah et al.⁴ concluíram que AOS aumenta o risco de IM, procedimentos de revascularização e morte cardiovascular, independente de fatores de risco, como HAS, em pacientes com mais de 50 anos. No entanto, essa coorte não excluiu pacientes que receberam tratamento para AOS ao longo de 2,9 anos de acompanhamento.⁴ Com base nas evidências de que o tratamento com CPAP diminui o risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais,^{1,14,19} Shah et al.⁴

afirmaram que o desenho do estudo não permitia trabalhar com adesão e/ou efeito do tratamento, e tal achado polarizaria para nulo os resultados. Todavia, nesse estudo, 86 pacientes (6,1%) experimentaram algum dos desfechos, sendo que 74 possuíam AOS e, desses, 21 sofreram IM, além de 33 casos registrados como morte cardiovascular.⁴

Em contrapartida, Kendzerska et al.,² em um estudo que objetivava determinar se AOS aumenta de forma independente o risco de eventos coronarianos, concluíram que o IAH associava-se com desfecho cardiovascular composto em análise univariada, porém não em multivariada. O argumento utilizado para explicar esse achado foi que, possivelmente, estudos de grande base comunitária podem não incluir importantes preditores relacionados com AOS ou relatar seletivamente as conclusões das análises de subgrupo. Kendzerska et al.² consideraram o histórico referido pelos pacientes como

tabagismo, IM, cirurgia de revascularização do miocárdio, AVE, HAS e/ou doença pulmonar. Com a justificativa de que a reivindicação por CPAP não estava associada ao risco de um evento, os pacientes que precisaram de tratamento não foram excluídos, e na análise dos não tratados, em relação à amostra completa, todos os preditores permaneceram significativamente associados ao desfecho, exceto sonolência diurna.²

Quanto à inclusão de fatores de risco cardiovascular, as únicas comorbidades igualmente estudadas pelos autores dos trabalhos, nessa revisão sistemática, foram DM e tabagismo. Em comum, os autores relataram, também, idade, IMC e IAH. Somente Gottlieb et al.⁶ excluíram, no início do estudo, pacientes com DAC prévia ou insuficiência cardíaca, enquanto os outros dois estudos^{7,8} incluíram e registraram esses casos. Vários fatores, dentre eles a estreita relação entre obesidade e AOS, dificultam entender o efeito de cada patologia e a sinergia entre elas.¹⁴ Além disso, múltiplas comorbidades estão presentes nos pacientes com AOS como síndrome metabólica, DM e a própria doença cardiovascular - situação que gera o desafio de explicar se as anormalidades secundárias são provocadas pela AOS ou outras condições preexistentes.¹⁴

Kendzierska et al.² e Shah et al.,⁴ por sua vez, também não deixaram de incluir potenciais fatores de confusão em seus trabalhos. O que se pode observar, na verdade, é que existem vários fatores de risco cardiovascular que, dificilmente, são vistos juntos em um único estudo, inclusive histórico familiar - assunto alvo de estudo de Gami et al.¹⁵ Esses autores realizaram estudo transversal com mais de 500 apneicos, diagnosticados por polissonografia, e encontraram associação forte e independente entre AOS e história familiar prematura de morte por doença cardiovascular.¹⁵ Essa associação demonstra implicações importantes para a compreensão do risco cardiovascular nesses pacientes e levanta essa hipótese para que futuros trabalhos de coorte possam ser feitos.¹⁵

Na literatura vigente, a associação entre AOS e IM é demonstrada pela proporção de eventos que ocorrem ao longo dos anos. Gottlieb et al.⁶ relataram que a associação evidenciada por eles é consideravelmente mais fraca do que a de estudos anteriores. Os autores demonstraram as curvas para taxa de sobrevida livre de doença coronariana e insuficiência cardíaca, ressaltando a queda dessas taxas, ao longo dos anos, de acordo com a gravidade da AOS. Essa fraca associação pode ser atribuída a três principais aspectos: estudos que trabalham com doença cerebrovascular, juntamente com as doenças cardiovasculares, possuem taxas maiores dos desfechos; estudos que superestimam pacientes não tratados como aqueles que recusam tratamento e, por isso, negligenciam outros cuidados com a saúde; e o estudo de Gottlieb et al.⁶ que selecionou uma amostra de uma comunidade que não procurou o serviço de medicina do sono e, por isso, não apresentava sinais e sintomas para AOS, não sendo registrado nenhum perfil clínico desses participantes. É possível que AOS, em tais indivíduos, acarrete risco cardiovascular inferior, quando comparados aos indivíduos que procuram uma clínica do sono com suspeita de AOS.⁶

De fato, há evidências que, em pacientes com AOS sem sonolência diurna, o tratamento com CPAP não oferece redução significativa na incidência de HAS ou eventos cardiovasculares, embora Barbé et al.²⁰ tenham admitido

baixo poder para detectar diferenças entre o grupo com e sem queixas. Quanto às taxas de incidência dos eventos cardiovasculares, Marin et al.⁷ registraram, porém, não distinguiram sexo e separaram os valores por grau de gravidade da AOS e desfecho fatal ou não. Já Buchner et al.⁸ não notificaram essa informação. A taxa livre de sobrevida também não foi vista no estudo de Marin et al.,⁷ enquanto Buchner et al.⁸ estimaram a sobrevida livre de doença em pacientes com AOS leve a moderada sem doença cardiovascular preexistente após 10 anos em 90,7% nos grupos de pacientes tratados, e em 68,5% em pacientes não tratados.

O IAH traduz a frequência das apneias e hipopneias por hora de sono e funciona como uma medida da gravidade da AOS relacionando-se, frequentemente, à idade avançada, sexo masculino, obesidade, sonolência diurna e presença de comorbidades.¹⁴ Quanto a essa variável, foi visto que, no estudo de Marin et al.,⁷ a média do valor de IAH em pacientes com AOS leve a moderada foi 18,2 ev/h e apneia severa foi de 43,3 ev/h. Na amostra de pacientes não tratados de Buchner et al.,⁸ o valor médio de IAH para todos os grupos de pacientes com AOS foi de 15,3 ev/h, compatível com a frequência de apneicos leves, moderados e graves: 56,7%, 28,2% e 7,1%, respectivamente. No grupo de Gottlieb et al.,⁶ o valor da mediana de IAH foi 6,2 ev/h (homens) e 2,7 ev/h (mulheres), aparentemente incluindo os valores dos pacientes com IAH < 5. Essa inclusão de 829 homens e 1605 mulheres saudáveis, talvez tenha interferido nos valores de IAH do SHHS.⁶ Os autores também observaram que a associação de IAH com insuficiência cardíaca e DAC ocorreu nos pacientes com IAH ≥ 30.

A amostra de pacientes, nesta revisão sistemática, foi composta majoritariamente por adultos acima de 40 anos, e esse foi, inclusive, o critério de inclusão de Gottlieb et al.⁶ No estudo de Marin et al.,⁷ a média de idade em pacientes apneicos graves foi de 49,9 anos, menor média registrada entre os grupos; Buchner et al.⁸ relataram média de 57,8 anos entre todos os pacientes apneicos não tratados. É preciso ter em mente esses valores para idade, pois He et al.²¹ sugeriram que AOS pode ter consequências cardiovasculares mais graves em indivíduos com menos de 50 anos de idade. Estudos demonstraram, também, que pessoas mais jovens, com AOS, podem ser mais propensas a ter HAS,²² fibrilação atrial²³ e correr maior risco de morte por qualquer outra causa.²⁴ Com essas evidências, é preciso entender se uma estratégia diagnóstica e terapêutica agressiva beneficiaria indivíduos, com AOS,¹⁴ mais jovens e de meia-idade. Para isso, outras características precisam ser consideradas, em estudos futuros, como etnia, gênero, além de outros dados demográficos.¹⁴

A consideração relativa ao fator idade permitiu que Gottlieb et al.⁶ evidenciassem que o risco cardiovascular associado à AOS diminui com a idade.²⁵ A coorte SHHS,⁶ cuja idade média foi de 62 anos, pode ter subestimado o verdadeiro risco cardiovascular nesses pacientes. Os autores do SHHS⁶ argumentaram que o risco cardiovascular pode diminuir com a idade, devido às diferenças biológicas na fisiopatologia da AOS entre pacientes de diferentes idades. Os autores relataram que o efeito "healthy survivor" é uma causa provável de viés em direção a um resultado nulo, já que apneicos, mais

Artigo de Revisão

susceptíveis aos efeitos cardiovasculares da AOS, também são mais propensos a doenças cardiovasculares e correm mais risco de não sobreviver, do que aqueles com AOS que são resistentes às consequências cardiovasculares.⁶

Nesse trabalho, 51,23% dos 5.067 pacientes analisados eram do sexo masculino, sendo que Marin et al.⁷ incluíram apenas homens em seu estudo. Ao observar apenas a população de pacientes com IAH ≥ 5 , verifica-se que essa porcentagem aumenta para 65,57%. Ao realizar análise estatística e ajustar para idade, etnia, tabagismo e IMC, houve forte associação do IAH com insuficiência cardíaca incidente em homens, mas não em mulheres, segundo relataram Gottlieb et al.⁶ Da mesma forma, as taxas de eventos aumentavam com a gravidade da AOS em homens, mas isso não foi evidenciado em mulheres.⁶

Buchner et al.⁸ contaram apenas com 16,5% de mulheres, no grupo de não tratados, afirmando não poder extrapolar seus resultados para essa população. Devido ao exposto, o presente trabalho também se restringirá à análise da AOS na população masculina, sabendo-se que, na população em geral, a relação entre homens e mulheres com AOS é estimada em 2:1 a 3:1.⁸

No que se refere aos fatores de confusão, como HAS, DM, dislipidemia, é visto que o tratamento dessas patologias apresenta relevante impacto em desfechos como o IM.²⁶⁻²⁸ Elas compõem o quadro da síndrome metabólica, a qual representa importante fator de risco para DAC,²⁶⁻²⁸ sendo importante conhecer o status terapêutico da população. Gottlieb et al.⁶ trabalharam apenas com pacientes em tratamento, aspecto que pode ter interferido na fraca associação encontrada entre AOS e IM. Buchner et al.⁸ também registraram o número de pacientes em tratamento, em contrapartida foi também o estudo com maior número de comorbidades, aspecto que pode ter interferido no maior número de eventos cardiovasculares não fatais, procedimentos de revascularização e infartos observados nos três artigos. Marin et al.,⁷ por sua vez, não informaram o status terapêutico da população, além de ser o estudo que registrou grande número de eventos cardiovasculares fatais.

Estudos mostram a prevalência de DM tipo II na população de apneicos.²⁹⁻³¹ Elevação de catecolaminas, somada à privação do sono,³² associam-se com resistência à insulina. Há também dados que sugerem associação entre AOS e intolerância à glicose, independentemente do IMC.^{33,34} Chen et al.³⁵ concluíram, em uma metanálise, que o tratamento com CPAP, embora não altere os níveis de hemoglobina glicada, melhora significativamente a resistência insulínica, impactando positivamente nos sintomas da DM. Na presente revisão sistemática, 12,7% dos 2.711 pacientes com IAH ≥ 5 apresentaram diagnóstico de DM, sendo que Gottlieb et al.,⁶ Marin et al.⁷ e Buchner et al.⁸ registraram, respectivamente, 13,7% vs 9% vs 15,2%.

Quanto ao IMC, a maior mediana no estudo de Gottlieb et al.⁶ foi 31,1 kg/m², em homens apneicos com IAH ≥ 30 ev/h. Marin et al.⁷ registraram a média de 30,3 kg/m² no grupo de AOS grave não tratada e 27,5 kg/m² para AOS leve-moderada. Buchner et al.⁸ informaram a média de 29,3 kg/m² para toda amostra, sendo que 55% eram apneicos leves. Resta et al.³⁶ e Newman et al.³⁷ observaram maior frequência de AOS entre

obesos, assim como Silva et al.³⁸ concluíram que a obesidade é um fator determinante na AOS. Newman et al.³⁷ estimaram que obesos podem ter cerca de dez vezes mais chances de desenvolver AOS. IMC elevado também está associado ao aumento da mortalidade por várias patologias crônicas, em especial as doenças cardiovasculares.³⁹ Framingham evidenciou que peso elevado aumenta o risco de DAC independentemente de outros fatores de risco.⁴⁰ Essas observações auxiliam a compreender a importância do alto valor de IMC registrado pelos artigos, nessa revisão sistemática, assim como a relação direta entre IMC e gravidade da AOS. É preciso conhecer, também, o histórico pessoal de doença cardiovascular dos pacientes da amostra analisada nessa revisão sistemática. Gottlieb et al.,⁶ Marin et al.⁷ e Buchner et al.⁸ registraram, respectivamente, 0% vs 6,3% vs 70,5%.

Pelo exposto, nota-se que Buchner et al.⁸ reuniram condições que favoreciam desfechos cardiovasculares: HAS, DM, dislipidemia, além da alta percentagem de pacientes com histórico de doença cardiovascular não serem simples fatores de confusão independentes da AOS. Eles podem contribuir para os efeitos adversos da AOS no desfecho cardiovascular, portanto, a maior proporção de fatores de risco cardiovasculares e doenças poderia explicar o número de casos e o benefício do tratamento em pacientes com AOS leve a moderada, como relatado pelos autores.

A compreensão dos efeitos da AOS pode sugerir explicações para a associação dessa patologia com o IM. A prevalência de DS em pacientes com DAC é até duas vezes maior do que aquela em indivíduos sem DAC. Bhamra et al.⁴¹ relataram uma prevalência de até 30% de apneicos entre os pacientes com DAC.

Há mecanismos fisiopatológicos que apontam a contribuição da AOS na origem e progressão da DAC: hipoxemia grave intermitente, acidose, aumento da pressão sanguínea e vasoconstrição simpática, em conjunto com mudanças simultâneas nas pressões transmuralis, intratorácicas e cardíacas.¹⁴ Esses fatores fortalecem o argumento de que AOS possui forte potencial desencadeador de isquemia cardíaca.¹⁴ Em longo prazo, os mecanismos da doença cardíaca e vascular, incluindo disfunção endotelial e inflamação sistêmica, podem ocasionar danos às estruturas das artérias coronárias.¹⁴ Sorajja et al.,⁴² ao estudar pacientes sem história de DAC, observaram a presença de importante calcificação nas artérias coronarianas de pacientes com AOS, pelo escore de calcificação igual a nove (unidades Agatston) e escore zero, em pacientes sem AOS ($p < 0,001$).

Há relatos de que o número reduzido de eventos cardiovasculares separados entre si, e as variações de definições utilizadas pelas pesquisas limitam as conclusões de estudos que abordam a temática.¹⁸ A presente revisão sistemática teve ainda como limitações a heterogeneidade dos estudos selecionados em relação a aspectos como objetivo, perfil clínico e polissonográfico dos pacientes, além da divergência na apresentação dos grupos de pacientes e sua classificação quanto ao IAH.

Esse cenário evidencia os desafios para investigar a relação causal entre AOS e DAC, considerando que ambas as condições são crônicas e possuem períodos longos de

latência até o surgimento das queixas.¹⁴ Além disso, as duas patologias possuem, também, origem multifatorial, com sobreposição de fatores de risco comuns como sexo, idade, obesidade e tabagismo.^{14,43}

Definir a relação causal entre DAC e AOS significa esclarecer cuidados que a população de apneicos precisa ter em relação à prevenção do IM. Tornar a apneia do sono um marcador de doença cardíaca implica rastreio precoce desses pacientes, bem como incentivo ao tratamento de uma doença que vem sendo associada às inúmeras consequências cardiovasculares. As alterações endoteliais, neuro-hormonais e metabólicas não podem ser negligenciadas, mesmo que pareça complexo dissociar o início da DAC e da AOS, pois somente assim será possível compreender se AOS pode interferir no desenvolvimento ou agravamento da DAC. A AOS tem tratamento e, portanto, pode, se assim confirmado, ser um dos determinantes controláveis de DAC.

Conclusão

Essa revisão sistemática demonstrou que existe associação entre AOS e IM. Foi possível observar, também,

que a associação entre AOS e IM foi maior em homens, e que o IAH foi considerado um dos marcadores para essa relação.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Porto F, Sakamoto YS, Salles C

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

- Garcia-Rio F, Alonso-Fernández A, Armada E, Mediano O, Lores V, Rojo B, et al. CPAP effect on recurrent episodes in patients with sleep apnea and myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2013;168(2):1328-35.
- Kendzerska T, Gershon AS, Hawker G, Leung RS, Tomlinson G. Obstructive sleep apnea and risk of cardiovascular events and all-cause mortality: a decade-long historical cohort study. *PLoS Med*. 2014;11(2):e1001599.
- Nakashima H, Henmi T, Minami K, Uchida Y, Shiraishi Y, Nunohiro T, et al. Obstructive sleep apnoea increases the incidence of morning peak of onset in acute myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2013;2(2):153-8.
- Shah NA, Yaggi HK, Concato J, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for coronary events or cardiovascular death. *Sleep Breath*. 2010;14(2):131-6.
- Shah N, Redline S, Yaggi HK, Wu R, Zhao CG, Ostfeld R, et al. Obstructive sleep apnea and acute myocardial infarction severity: ischemic preconditioning? *Sleep Breath*. 2013;17(2):819-26.
- Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation*. 2010;122(4):352-60.
- Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational. *Lancet*. 2005;365(9464):1046-53.
- Buchner NJ, Sanner BM, Borgel J, Rump LC. Continuous positive airway pressure treatment of mild to moderate obstructive sleep apnea reduces cardiovascular risk. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(12):1274-80.
- Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MM, Silva CM. STROBE initiative: guidelines on reporting observational studies. *Rev Saude Publica*. 2010;44(3):559-65.
- Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche P, Ioannidis J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339:b2700.
- Clarke M, Oxman AD. E. Cochrane Reviewers' Handbook. [Update June 2000]. In: Review Manager (RevMan). [Computer program]. Version 4.1. Oxford, England: The Cochrane Collaboration; 2000. [Accessed in 2016 June 10]. Available from: <http://www.cochrane.dk/cochrane/handbook/handbook.htm>
- Guimarães HP, Avezum A, Piegas LS. Epidemiology of acute myocardial infarction. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2006;16(1):1-7.
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):e29-322. Erratum in: *Circulation*. 2016;133(8):e417. *Circulation*. 2015;131(24):e535.
- Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(8):686-717.
- Gami AS, Rader S, Svatikova A, Wolk R, Herold DL, Huyber C, et al. Familial premature coronary artery disease mortality and obstructive sleep apnea. *Chest*. 2007;131(1):118-21.
- Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep*. 2008;31(8):1071-8.
- Elwood P, Hack M, Pickering J, Hughes J, Gallacher J. Sleep disturbance, stroke, and heart disease events: evidence from the Caerphilly cohort. *J Epidemiol Community Health*. 2006;60(1):69-73.

Artigo de Revisão

18. Kendzerska T, Mollaveya T, Gershon AS, Leung RS, Hawker G, Tomlinson G. Untreated obstructive sleep apnea and the risk for serious long-term adverse outcomes: a systematic review. *Sleep Med Rev*. 2014;18(1):49-59.
19. Gottlieb DJ, Craig SE, Lorenzi-Filho G, Heeley E, Redline S, McEvoy RD, et al. Sleep apnea cardiovascular clinical trials-current status and steps forward: the International Collaboration of Sleep Apnea Cardiovascular Trialists. *Sleep*. 2013;36(7):975-80.
20. Barbé F, Durán-Cantolla J, Sánchez-de-la-Torre M, Martínez-Alonso M, Carmona C, Barceló A, et al; Spanish Sleep And Breathing Network. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;327(20):2161-8.
21. He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. *Chest*. 1988;94(1):9-14.
22. Haas DC, Foster GL, Nieto FJ, Redline S, Resnick HE, Robbins JA, et al. Age-dependent associations between sleep-disordered breathing and hypertension: importance of discriminating between systolic/diastolic hypertension and isolated systolic hypertension in the Sleep Heart Health Study. *Circulation*. 2005;111(5):614-21.
23. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(5):565-71.
24. Lavie P, Lavie L, Herer P. All-cause mortality in males with sleep apnoea syndrome: declining mortality rates with age. *Eur Respir J*. 2005;25(3):514-20.
25. Lavie P. Mortality in sleep apnoea syndrome: a review of the evidence. *Eur Respir Rev*. 2007;16(106):203-10.
26. Ciolac EG, Guimarães GV. Exercício físico e síndrome metabólica. *Rev Bras Med Esporte*. 2004;10(4):319-24.
27. Faria AN, Zanella MT, Kohlman O, Ribeiro AB. Tratamento de diabetes e hipertensão no paciente obeso. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2002;46(2):137-42.
28. Santos Filho RD, Martinez TL. Fatores de risco para doença cardiovascular : velhos e novos fatores de risco, velhos problemas. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2002;46(3):212-4.
29. Al-delaimey WK, Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Snoring as a risk factor for type II diabetes mellitus : a prospective study. *Am J Epidemiol*. 2002;155(5):387-93.
30. Ancoli-Israel S, DuHamel ER, Stepnowsky C, Engler R, Cohen-Zion M, Marler M. The relationship between congestive heart failure, sleep apnea, and mortality in older men. *Chest*. 2003;124(4):1400-5.
31. Quan SF, Gersh BJ; National Center on Sleep Disorders Research; National Heart, Lung, and Blood Institute. Cardiovascular consequences of sleep-disordered breathing: past, present and future: report of a workshop from the National Center on Sleep Disorders Research and the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2004;109(8):951-7.
32. Spiegel K, Knutson K, Leproult R, Tasali E, Van Cauter E. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and Type 2 diabetes. *J Appl Physiol* (1985). 2005;99(5):2008-19.
33. Gruber A, Horwood F, Sithole J, Ali NJ, Idris I. Obstructive sleep apnoea is independently associated with the metabolic syndrome but not insulin resistance state. *Cardiovasc Diabetol*. 2006;5:22.
34. Punjabi NM, Polotsky VY. Disorders of glucose metabolism in sleep apnea. *J Appl Physiol* (1985). 2005;99(5):1998-2007.
35. Chen L, Pei JH, Chen HM. Effects of continuous positive airway pressure treatment on glycaemic control and insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes: a meta-analysis. *Arch Med Sci*. 2014;10(4):637-42.
36. Resta O, Foschino-barbaro MP, Legari G, Talamo S, Bonfitto P, Palumbo A, et al. Sleep-related breathing disorders, loud snoring and excessive daytime sleepiness in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25(5):669-75.
37. Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S, Young T. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*. 2015;165(20):2408-13.
38. Silva HC, Moreira AS, Santos VR, Santos SO, Rêgo AF. Factors associated with obstructive sleep apnea severity: obesity and excessive daytime sleepiness. *Rev Bras Cardiol*. 2014;27(2):76-82.
39. Montaye M, De Bacquer D, De Backer G, Amouyel P. Overweight and obesity: a major challenge for coronary heart disease secondary prevention in clinical practice in Europe. *Eur Heart J*. 2000;21(10):808-13.
40. Hubert HB. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease : a 26-year follow-up of participants in the framingham heart study. *Circulation*. 1983;67(5):968-77.
41. Bhamra JK, Spagnolo S, Alexander EP, Greenberg M, Trachiotis GD. Coronary revascularization in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Heart Surg Forum*. 2006;9(6):E813-7.
42. Sorajja D, Gami AS, Somers VK, Behrenbeck TR, Garcia-Touchard A, Lopez-Jimenez F. Independent association between obstructive sleep apnea and subclinical coronary artery disease. *Chest*. 2008;133(4):927-33.
43. Wilcox I, McNamara SG, Collins FL, Grunstein RR, Sullivan CE, Alfred RP. " Syndrome Z ": the interaction of sleep apnoea , vascular risk factors and heart disease. *Thorax*. 1998;53 Suppl 3:S25-8.

Desafios para a Implantação do Primeiro Programa de Rastreamento da Cardiopatia Reumática em Larga Escala no Brasil: A Experiência do Estudo PROVAR

Challenges for the Implementation of the First Large-Scale Rheumatic Heart Disease Screening Program in Brazil: The PROVAR Study Experience

Julia Pereira Afonso dos Santos,¹ Gabriel Assis Lopes do Carmo,¹ Andrea Zawacki Beaton,² Tainá Vitti Lourenço,¹ Adriana Costa Diamantino,¹ Maria do Carmo Pereira Nunes,¹ Craig Sable,² Bruno Ramos Nascimento¹

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais,¹MG – Brasil; Childrens National Health System,² Washington – EUA

Introdução

Cardiopatia reumática (CR) é a consequência cardíaca da febre reumática aguda (FRA), doença inflamatória causada pela faringite estreptocócica. Embora a prevalência de CR esteja diminuindo em países de alto poder aquisitivo, o subdesenvolvimento econômico e social e prevenção primária deficiente principalmente em países de poder aquisitivo baixo e médio – perpetuam um cenário em que a CR permanece endêmica. Estima-se que a CR ainda afete aproximadamente 33 milhões de pessoas no mundo.¹ De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a CR é responsável por 1-1,5% de todas as mortes cardiovasculares e 3-4% de Expectativa de Vida Corrigida por Incapacidade (EVCI/DALYs) cardiovascular.² No Brasil, de acordo com o SUS (Sistema Único de Saúde), entre 2008 e 2015, houve um total de 26.054 hospitalizações por FRA (45% com comprometimento cardíaco), e o custo total para o SUS foi de US\$ 3,5 milhões, sendo este valor esse provavelmente subestimado.³

O maior impacto representado pela CR para sistemas públicos de saúde consiste de repetidas hospitalizações e cirurgias cardíacas necessárias décadas após o comprometimento cardíaco inicial. Quando a CR é detectada precocemente, a profilaxia secundária (injeções regulares de penicilina) pode ser iniciada para prevenir novos episódios de FRA, evitando, assim, danos valvares e progressão da CR. Em regiões de alta prevalência, a CR preenche os critérios de rastreamento definidos por Wilson e Jungner,⁴ embora a significância clínica de longo prazo da CR latente ainda não esteja clara. Todavia, estudos prévios demonstraram que em 38 a 68% dos pacientes assintomáticos com CR, achados ecocardiográficos mostram que anormalidades persistem, e progredem em 4 a 16%,⁵ reforçando a importância do diagnóstico precoce em populações suscetíveis.

Palavras-chave

Cardiopatia Reumática; Programas de Rastreamento; Ecocardiografia; Crianças; Adolescente.

Correspondência: Bruno Ramos Nascimento •

Rua Tenente Garro, 137, apto 601. CEP 30240-360, Santa Efigênia, Belo Horizonte, MG – Brasil

E-mail: ramosnas@cardiol.br; ramosnas@gmail.com

Artigo recebido em 02/11/2016; revisado em 10/11/2016; aceito em 09/12/2016.

O estudo PROVAR (Programa de Rastreamento da Valvopatia Reumática) é o primeiro programa de rastreamento ecocardiográfico em grande escala do Brasil, utilizando a ecocardiografia para estimar a prevalência de CR latente em crianças assintomáticas entre 5 e 18 anos de idade, alunos de escolas públicas em áreas carentes de Belo Horizonte, Montes Claros e Bocaiúva no Estado de Minas Gerais. Minas Gerais é o segundo Estado Brasileiro mais populoso (> 20 milhões de habitantes), tem amplo território, grande diversidade geográfica e alta discrepância econômica entre suas diferentes regiões. Esse projeto é uma colaboração clínica e de pesquisa entre o Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e o *Children's National Health System* (CNHS) em Washington, DC, nos Estados Unidos.

Implementação do estudo

O processo regulatório começou no final de 2013, e o estudo foi aprovado pelos comitês de ética em pesquisa da UFMG e CNHS, bem como pelas Secretarias Estaduais de Saúde e Educação. A proposta foi então analisada e aprovada por setores jurídicos, e não houve custos extras para o governo ou pacientes. A Secretaria Estadual de Educação selecionou escolas com a maior vulnerabilidade socioeconômica, com interesse especial em áreas de acesso limitado ao sistema de saúde. Antes do rastreamento, implementou-se um processo educacional, incluindo palestras e materiais impressos, para alunos e seus pais, professores e funcionários das escolas sobre a importância de faringite estreptocócica, FRA e CR. Pediu-se que os pais assinassem um termo de consentimento livre e esclarecido, requerido por regulamentações de pesquisas no Brasil. Membros não-médicos da equipe começaram o rastreamento ecocardiográfico em julho de 2014, após treinamento prático de 12 semanas supervisionado por um especialista em cardiologia e módulos educacionais online sobre CR (WiRED International, <http://www.wiredhealthresources.net/EchoProject/index.html>). Foram utilizados equipamentos portáteis (GE Vivid Q®) e ultraportáteis (GE VSCAN®). As imagens foram carregadas em sistemas dedicados de computação em nuvem ou no Dropbox® e interpretadas remotamente por cardiologistas especialistas da UFMG (certificados pela Sociedade Brasileira de Ecocardiografia) e da CNHS por meio de recursos de telemedicina (Figura 1).⁶ Utilizou-se os critérios da Federação Mundial do Coração (*World Heart Federation* – WHF) para

Ponto de Vista

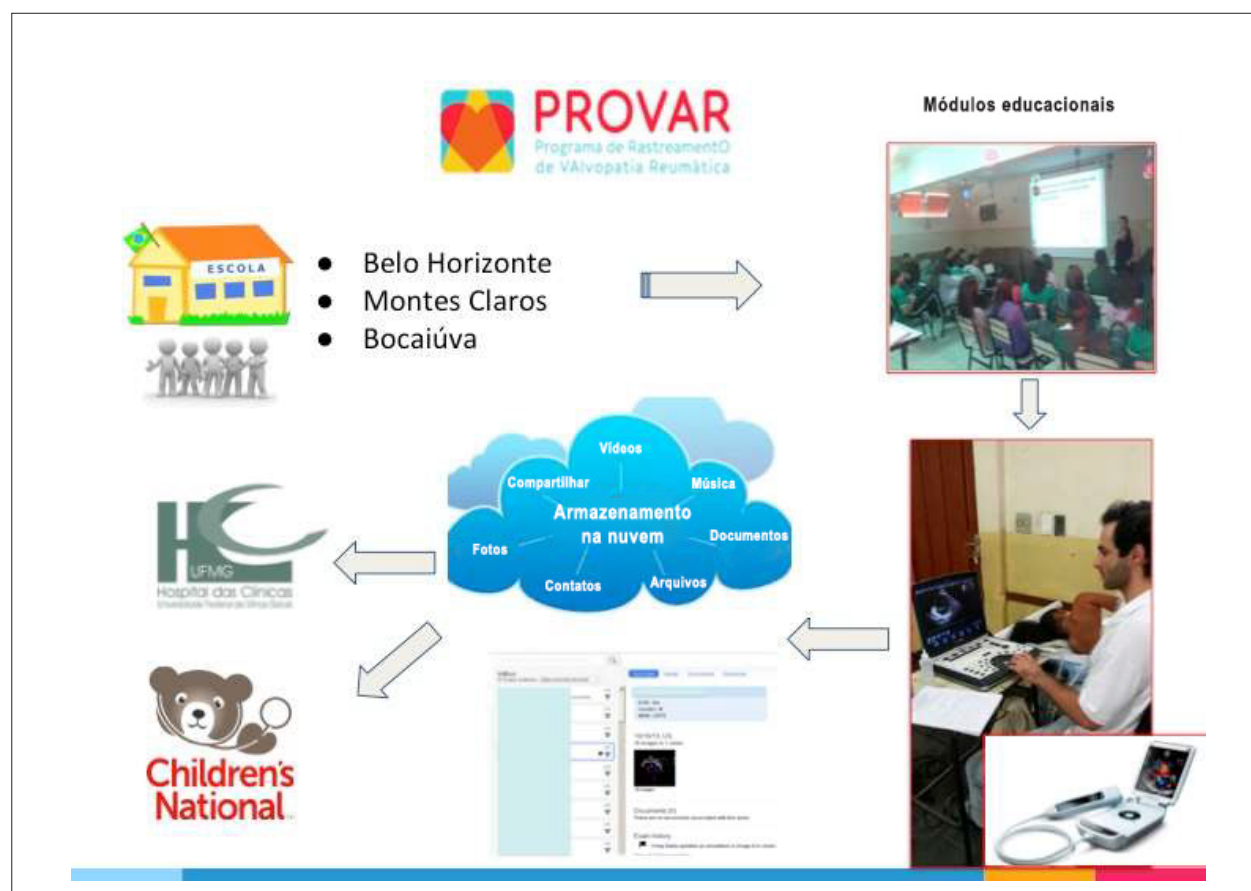


Figura 1 – Fluxograma operacional do estudo PROVAR: A) seleção de escolas em áreas de baixa renda; B) processo educativo; C) aquisição de imagens ecocardiográficas por não-médicos, utilizando equipamentos portáteis de ecocardiografia; D) carregamento de imagens para sistemas de computação em nuvem com capacidade de visualização e mensuração de imagens [Lifimage® (Newton, MA, EUA) e ViTel Net®, (McLean, VA, EUA)] para imagens DICOM de equipamentos portáteis padrão e Dropbox® seguro e software Gateway® dedicado para VSCAN; E) download e interpretação via telemedicina por cardiologistas no Brasil e nos Estados Unidos (Sable, C. e Nascimento, B. R.).

o diagnóstico de CR.⁷ Dois especialistas interpretaram cegamente 10% de todos os estudos adquiridos, incluindo 100% dos estudos marcados como anormais. Em caso de discrepâncias durante o processo, um terceiro especialista realizava uma revisão cega das imagens para que um consenso fosse obtido. Quando anormalidades foram encontradas durante o ecocardiograma de rastreamento, um estudante de medicina ligava para os pais da criança para agendar um ecocardiograma padrão de seguimento feito por um cardiologista pediátrico experiente no hospital da universidade. Casos em que havia possibilidade da presença de CR passaram por consulta clínica e ecocardiograma de seguimento agendados no prazo de um ano. Para pacientes diagnosticados com CR definitiva, com base nos ecocardiogramas de rastreamento e follow-up, além do encaminhamento a um ambulatório especializado, iniciou-se a profilaxia com penicilina e foram recomendados ecocardiogramas de follow-up mais frequentes com base nas observações das visitas subsequentes.

Resultados iniciais

A equipe do PROVAR aplicou o processo educativo a mais de 20.000 crianças sobre CR, e já realizou mais de 9.000 ecocardiogramas em 32 escolas.⁸ Na análise publicada de 5.996 crianças assintomáticas de 21 escolas, a prevalência geral de CR foi de 4,2%, incluindo 3,7% de casos borderline (N = 221) e 0,5% de casos definitivos (N = 30). A inclusão de pacientes não-definitivos como rastreamento positivo pode trazer algumas dúvidas, considerando-se os dados disponíveis; contudo, acreditamos que esta é uma estratégia importante, já que esse grupo parece ter maior risco de progressão para CR clínica (Figura 2).^{5,9} Crianças com sintomas cardiovasculares (autorrelatados ou reportados por pais/professores) que decidiram participar do programa foram encaminhados diretamente para cuidados terciários. É importante notar que os ecocardiogramas de rastreamento foram realizados pela equipe não-médica. Apenas médicos têm autorização para realizar e interpretar ecocardiogramas no Brasil, e esse estudo foi possível por se tratar de um protocolo de pesquisa.

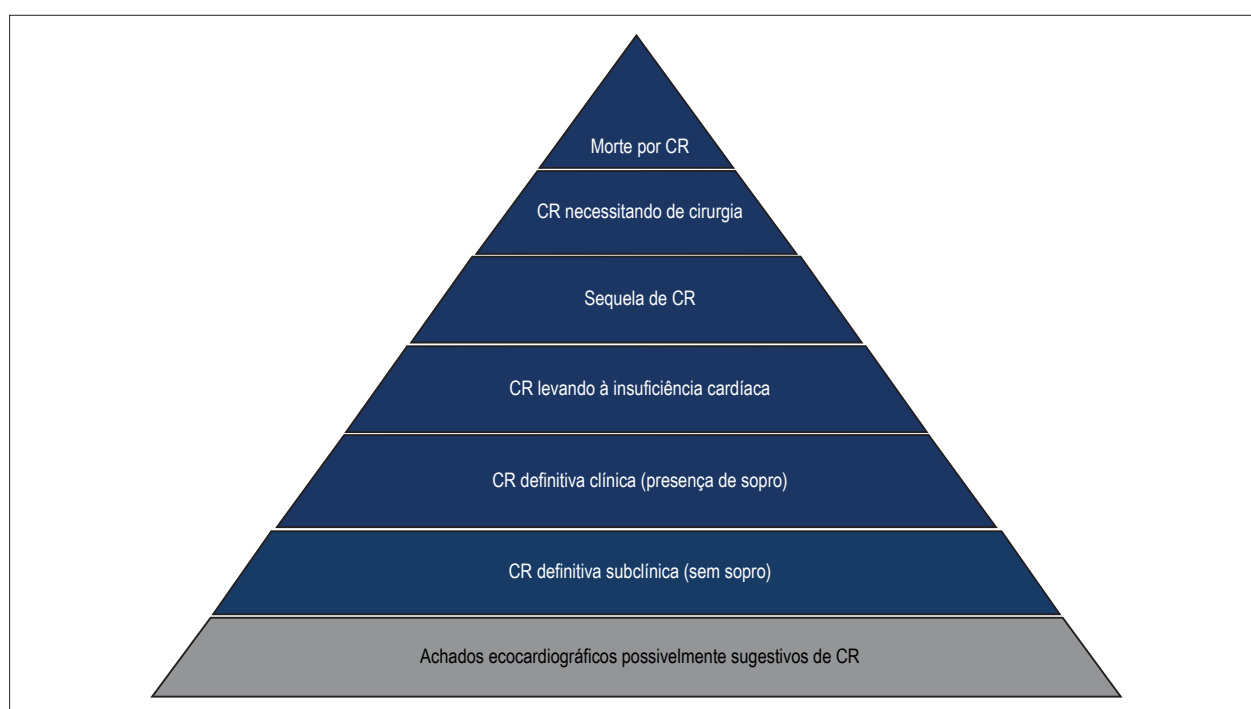


Figura 2 – Apresentação progressiva da Cardiopatia Reumática ao longo do tempo (adaptada por Carmo, G.A.L. de Zühlke L.J. e Steer A.C.).⁵

A acurácia dessa equipe não-médica (enfermeiros, técnicos e estudantes de medicina) para a interpretação básica de exames de rastreamento simplificados foi testada e obteve bons resultados: sensibilidade geral de 83% e especificidade de 85%.¹⁰ Além disso, o processo educacional se mostrou eficaz, com um aumento mediano de 20% no conhecimento sobre CR, avaliado por meio de pré- e pós-testes estruturados aplicados a mais de 1.100 alunos.¹¹

Principais desafios

Diversos desafios foram encontrados durante a implementação e condução do estudo PROVAR. Durante a aprovação ética inicial – que levou quase 90 dias no Brasil – houve certa resistência das Secretarias de Educação e Saúde, relacionada principalmente aos procedimentos de pesquisa e ao impacto na rotina escolar. Foram requeridas algumas modificações no termo de consentimento livre e esclarecido, o que levou mais quatro meses. Também houve questionamentos por parte da Secretaria de Saúde com relação à transferência de tarefas (que poderiam ser questionadas pelos Conselhos Médicos e de Enfermagem) e ao impacto que o rastreamento poderia causar na população: estratégias de encaminhamento, disponibilidade de penicilina para todos os casos positivos – considerando-se a falta de medicamento observada no Brasil – e informações para famílias, cujos filhos tivessem exames positivos, para se evitar estigmatização.

Durante os primeiros estágios do estudo de campo, a equipe do PROVAR encontrou diversos desafios. Primeiramente, os principais desafios estiveram relacionados à falta de envolvimento de representantes das escolas com o programa e falta de entendimento com relação aos

possíveis benefícios. Em geral, o envolvimento dos pais com o projeto foi baixo, e o pior índice de participação em sessões educativas foi visto nas áreas de status socioeconômico mais baixo. A proporção de termos de consentimento livre e esclarecido assinados foi baixa (cerca de 35%: 5.996 de 17.000 crianças),⁸ especialmente entre alunos mais velhos, mesmo após o processo educativo. Além disso, alguns diretores de escolas recusaram a participação apesar da aprovação do comitê de ética e de autoridades do governo. Por fim, a organização das crianças para o rastreamento, principalmente as mais novas, foi um desafio: tirar as crianças de sala de aula, tirar e pôr as roupas e organizá-las em fila, coletar dados demográficos, etc. Encontros de follow-up com os Conselhos de Educação e representantes regionais foram agendados regularmente para avaliar fragilidades e necessidades especiais de diferentes comunidades e para incentivar funcionários das escolas a apoiarem o projeto localmente. O rastreamento em Centros de Saúde primários com educação da população por meio do Programa de Saúde da Família – um plano para os próximos anos – também pode ser uma estratégia eficaz para aumentar o escopo do programa.

Tivemos também diversas dificuldades em relação às visitas de seguimento. O contato por telefone com pais muitas vezes não foi possível, pois as crianças não tinham as informações de contato, números mudavam com frequência, e as escolas, muitas vezes, não têm autorização para divulgar informações de contato. Além disso, 35% das famílias não compareceram às visitas agendadas. Isso, em parte, pode ser devido ao paciente ser assintomático e às famílias não estarem convencidas da importância do monitoramento.

Ponto de Vista

Com base em conversas com pais que não retornaram para o follow-up, nossa equipe suspeita que restrições financeiras, residências em bairros distantes e a impossibilidade de perder um dia de trabalho também tenham contribuído para o não-seguimento de recomendações de follow-up no protocolo do estudo. Todavia, dados sobre as razões da falta de comprometimento não foram coletados sistematicamente. Algumas estratégias, como ligações educativas subsequentes e datas de follow-up flexíveis foram testadas recentemente, e tiveram sucesso relativo. Há também planos para a realização de ecocardiogramas de follow-up nas escolas, imediatamente após o processo de rastreamento para melhorar os índices de follow-up e encaminhamento. Além disso, materiais educativos e públicos de conscientização para diferentes contextos estão sendo desenvolvidos, considerando-se os questionamentos feitos pelas famílias.

Direções futuras

A luta contra a CR é um desafio para o Brasil. O entendimento sobre a carga de doença e como ela afeta o sistema de saúde é o objetivo primário do PROVAR. O programa PROVAR continuará a rastrear a CR em áreas carentes, mas estamos agora expandindo nossos esforços para incluir escolas particulares, em que as condições socioeconômicas dos alunos são melhores. Estima-se uma prevalência muito mais baixa nessa população “controle”.

As autoridades devem estar preparadas para, de fato, erradicar a CR. Para isso, acreditamos que FRA e CR devem ser incluídas na lista de doenças de notificação obrigatória, já que essas doenças têm incidência consideravelmente alta no Brasil. Infecções estreptocócicas do Grupo A (gatilhos para a FRA) são contagiosas entre pacientes, e a transmissão pode ser eliminada com a erradicação.¹² Além disso, ao identificar CR precocemente, profilaxia secundária pode ser iniciada para prevenir a progressão da doença e consequências tardias como insuficiência cardíaca, arritmias, acidente vascular encefálico e cirurgias de válvulas cardíacas.

Os próximos passos do PROVAR estão relacionados à integração diagonal do rastreamento de CR à atenção primária. Essa estratégia está agora sendo implementada em Montes Claros (2 centros de cuidados primários já foram inscritos) e será lançada em Belo Horizonte e Nova Lima nos próximos meses, incluindo também o rastreamento para outras doenças valvares degenerativas e congênitas. Para tal, médicos da atenção primária serão treinados para aquisição de imagens ecocardiográficas básicas para avaliações de rotina de diferentes faixas etárias, usando a mesma infraestrutura de telemedicina para armazenamento e interpretação de imagens. Acreditamos que tal integração é um passo crucial para uma sustentabilidade em longo prazo de rastreamento ecocardiográfico e para sua integração em políticas de saúde, e permitirá a avaliação da estratégia ideal

de rastreamento, incluindo uma análise de custo-efetividade. Caso o rastreamento de CR nesses contextos se mostre viável e custo-efetivo, o passo final será incluí-lo como prioridade na discussão do orçamento do sistema público de saúde a longo prazo.

Agradecimentos

Os investigadores do PROVAR gostariam de agradecer a Verizon pelo apoio e financiamento do programa, a General Electric Healthcare por proporcionar o equipamento ecocardiográfico para este programa e a ViTel Net® por sua colaboração e contribuição na criação de uma plataforma de nuvem de CR e à Edwards Foundation pelo apoio ao programa de ecocardiografia na atenção primária. A Rede de Teleassistência de Minas Gerais foi financiada pelo Governo do Estado de Minas Gerais, pela Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais e pela FAPEMIG (Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais), e pelo Governo Brasileiro, incluindo o Ministério da Saúde e Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovação e Comunicações e suas agências de pesquisa e inovação, CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) e FINEP (Financiadora de Estudos e Projetos).

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Santos JPA, Carmo GAL, Beaton AZ, Sable C, Nascimento BR; Obtenção de dados: Santos JPA, Carmo GAL, Lourenço TV, Diamantino AC, Nunes MCP, Nascimento BR; Análise e interpretação dos dados: Beaton AZ, Nunes MCP, Sable C, Nascimento BR; Análise estatística: Carmo GAL, Beaton AZ, Nunes MCP, Nascimento BR; Obtenção de financiamento: Beaton AZ, Sable C, Nascimento BR; Redação do manuscrito: Santos JPA, Lourenço TV; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Carmo GAL, Beaton AZ, Sable C, Nascimento BR.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo Verizon Foundation (U.S.A.), Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Global Burden of Disease Study 2013 Collaboration. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386(9995):743-800.
2. Mendis S, Puskas P, Norrvin B. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva: World Health Organization; 2011.
3. Ministério da Saúde. Indicadores e dados básicos - Brasil, 2015. DATASUS - Departamento de Informática do SUS. [Acesso em 2016 Out 10]. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br/idb>
4. Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Déry V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. *Bull World Health Organ*. 2008;86(4):317-9.
5. Zühlke LJ, Steer AC. Estimates of the global burden of rheumatic heart disease. *Global Heart*. 2013;8(3):189-95.
6. Lopes EL, Beaton AZ, Nascimento BR, Tompsett A, Dos Santos JP, Perlman L, et al; Programa de Rastreamento da Valvopatia Reumática (PROVAR) investigators. Telehealth solutions to enable global collaboration in rheumatic heart disease screening. *J Telemed Telecare*. 2016 Nov 4. pii: 1357633X16677902. [Epub ahead of print]
7. Reményi B, Wilson N, Steer A, Ferreira B, Kado J, Kumar K, et al. World Heart Federation criteria for echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease—an evidence-based guideline. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9(5):297-309.
8. Nascimento BR, Beaton AZ, Nunes MC, Diamantino AC, Carmo GA, Oliveira KK, et al; PROVAR (Programa de Rastreamento da Valvopatia Reumática) investigators. Echocardiographic prevalence of rheumatic heart disease in Brazilian schoolchildren: Data from the PROVAR study. *Int J Cardiol*. 2016;219:439-45.
9. Rémond M, Atkinson D, White A, Brown A, Carapetis J, Reményi B, et al. Are minor echocardiographic changes associated with an increased risk of acute rheumatic fever or progression to rheumatic heart disease? *Int J Cardiol*. 2015;198:117-22.
10. Beaton A, Nascimento BR, Diamantino AC, Pereira GT, Lopes EL, Miri CO, et al. Efficacy of a standardized computer-based training curriculum to teach echocardiographic identification of rheumatic heart disease to nonexpert users. *Am J Cardiol*. 2016;117(11):1783-9.
11. Nascimento BR, Beaton AZ, Chequer G, Oliveira KK, Oliveira CM, Lopes EL, Knowledge - Data From the PROVAR Study. *Circulation*. 2015;132(Suppl 3):A18513.
12. Teixeira MdG, Penna GO, Risi JB, Penna ML, Alvim MF, Moraes JC, et al. Seleção das doenças de notificação compulsória: critérios e recomendações para as três esferas de governo. *Inf Epidemiol SUS*. 1998;7(1):22.

Caso 3/2017 – Origem Alta da Artéria Coronária Direita na Junção Sinotubular, em Jovem de 14 Anos, em Diversidade Diagnóstica de Imagens

Case 3/2017 - High Origin of the Right Coronary Artery at the Sinotubular Junction, in a 14-Year-Old Teenager, in Diagnostic Imaging Diversity

Edmar Atik e Gabriela Leal

Clínica Dr. Edmar Atik, São Paulo, SP – Brasil

Dados clínicos

Refere que, há seis meses, após exercício físico discreto (ter corrido cerca de 500 metros) sentiu cansaço e tontura, mal estar e palidez cutânea. Enxaquecas repetidas acompanham o quadro. Recente ecocardiograma bi-Doppler revelou a origem alta da artéria coronária direita na junção sinotubular. Não apresentava passado mórbido de importância.

Exame físico: eupnéica, acianótica, pulsos normais. Peso: 66 Kgs, Altura: 169 cm, PA: 110/65 mm Hg, FC: 57 bpm, saturação O₂ = 96%. A aorta não era palpada na fúrcula.

No precórdio, sem impulsões sistólicas, o *ictus cordis* não era palpado. As bulhas cardíacas eram normofonéticas e não se auscultava sopro cardíaco. O fígado não era palpado.

Exames Complementares

Eletrocardiograma mostrava ritmo sinusal e sinais de normalidade elétrica. A duração do complexo QRS era de 0,092[^] com morfologia rS em V1 e qRs em V6, com onda T negativa em V1. AP: +40°, AQRS: +75°, AT: +25°.

Radiografia de tórax mostra área cardíaca e trama vascular pulmonar normais (Figura 1).

Exames de imagem: Ecocardiograma bi-Doppler mostrou cavidades cardíacas de tamanho e função normais. As dimensões eram, em Ao = 24; AE = 28; VD = 20; VE = 49; septo ventricular e parede posterior de VE = 7; fração de ejeção ventricular = 65%. A artéria coronária direita em corte paraesternal eixo longo mostrava origem alta na junção sinotubular em nítida orientação oblíqua entre a aorta e o tronco pulmonar (Figura 1).

Exame da inclinação (*tilt-test*) não mostrou alterações expressivas da pressão arterial (103/66 para 104/65 mmHg) e da frequência cardíaca (de 77 para 94 bpm).

Palavras-chave

Isquemia Miocárdica; Vasos Coronários; Ecocardiografia Doppler; Seio Aórtico; Origem alta da artéria coronária direita.

Correspondência: Edmar Atik •

Consultório privado, Rua Dona Adma Jafet, 74, conj.73, Bela Vista.
CEP 01308-050, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: conatik@incor.usp.br

DOI: 10.5935/abc.20170048

Eletrocardiograma dinâmico de 24 horas (*Holter*): não revelou alterações do ritmo cardíaco e/ou das ondas, complexos e de segmentos elétricos.

Angiotomografia das artérias coronárias revelou origem normal e habitual das mesmas nos distintos seios de Valsalva e ambas na mesma altura (Figura 2).

Cintilografia miocárdica com esforço físico não revelou qualquer alteração isquêmica miocárdica.

Diagnóstico Clínico

Origem alta da artéria coronária direita, na junção sinotubular direita pelo ecocardiograma, em jovem com sintomas inespecíficos, não comprovada pelo estudo angiográfico.

Raciocínio Clínico

Os elementos clínicos eram compatíveis com normalidade cardiovascular com sintomas inespecíficos. Achado de exame ecocardiográfico com origem alta da artéria coronária direita motivou à investigação mais acurada da existência de isquemia miocárdica, não evidenciada na cintilografia miocárdica e na angiotomografia.

Diagnóstico diferencial

Os achados anatômicos e equivalentes isquêmicos do coração em jovens e em adultos jovens ocorrem em várias outras situações como na origem da artéria coronária do seio de Valsalva contralateral (anomalia coronária mais comum de todas), assim como em artérias coronárias hipoplásicas, em estenoses nos óstios coronários-*slitlike shape*, em trajetos intramurais aórticos e ainda interarteriais, entre a aorta e a artéria pulmonar, além do ângulo agudo formado entre a coronária e a aorta em trajeto reto descendente, e por último na doença aterosclerótica precoce. Todas essas condições são bem reconhecidas como causadoras de isquemia e de morte súbita após esforço físico, e com pródromos de palpitações, síncope ou dor precordial.

Conduta

Como os achados do ecocardiograma não encontraram qualquer correspondência com as imagens normais reveladas pela angiotomografia e consolidadas pelo estudo funcional da cintilografia miocárdica, houve a recomendação de seguimento periódico sem limitação das atividades usuais.

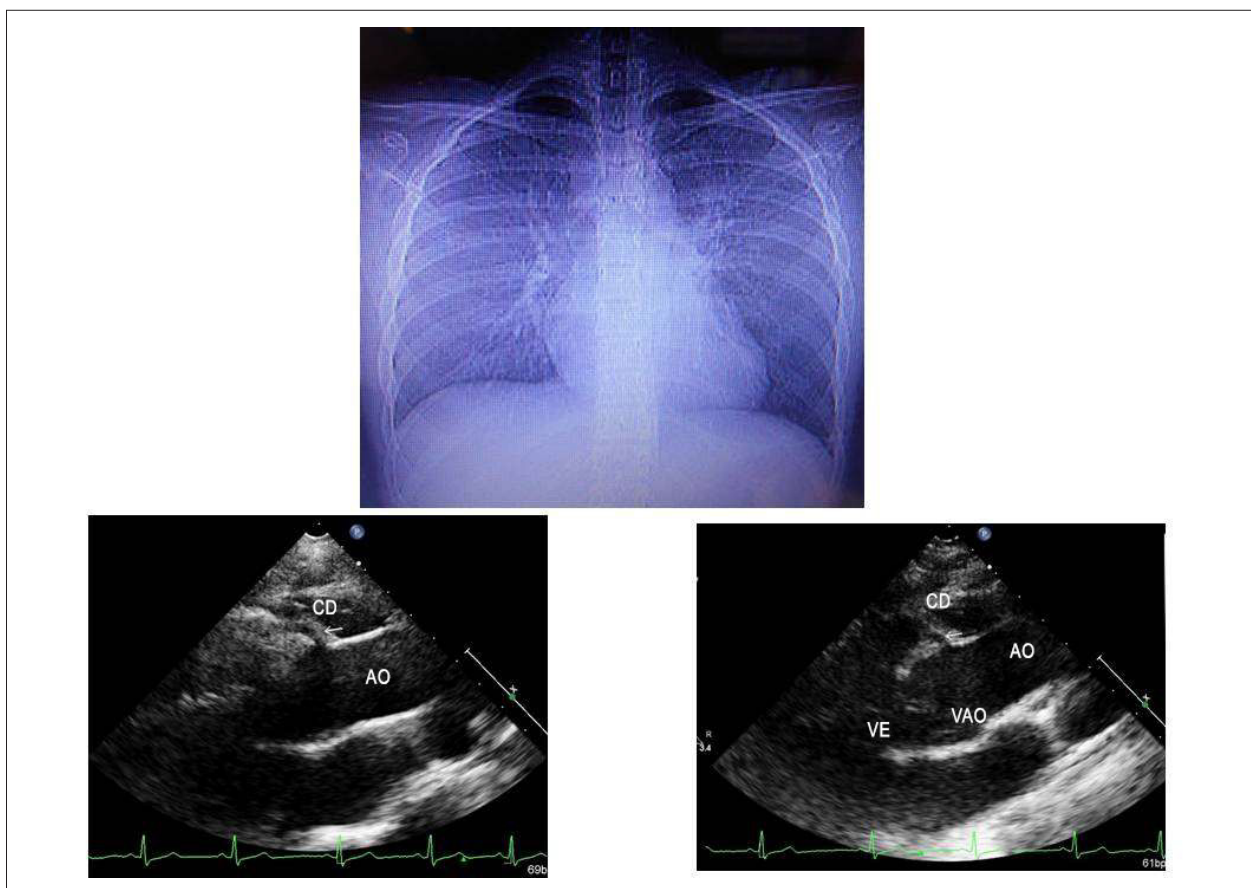


Figura 1 – Radiografia de tórax mostra área cardíaca e trama vascular pulmonar normais e ecocardiograma em corte paraesternal eixo longo salienta claramente a origem alta da artéria coronária direita na junção sinotubular. Ao: aorta, CD: coronária direita; VAO: valva aórtica; VE: ventrículo esquerdo.

Foi difícil a explicação do achado ecocardiográfico que se caracterizou como erro diagnóstico dessa anomalia coronária. Daí, a necessidade de avaliação sempre mais acurada afim de diagnóstico comprobatório, tendo como respaldo a análise do conjunto dos elementos como foi exaustivamente perseguido no caso em questão.

Comentários

A origem alta da artéria coronária é muito rara (0,1% da coronária direita e 0,7% da esquerda dentre todas as anomalias coronárias) e nos casos relatados, a isquemia associada é correlacionada sistematicamente com a presença de outras anormalidades adicionais. Por isso, torna-se difícil a implicação da origem alta coronariana como causadora de evento isquêmico e daí como sendo definidamente patológica. Pode sim predispor a alterações isquêmicas

miocárdicas em presença de anormalidades associadas como em coronária única, em trajeto vertical e oblíquo entre a aorta e a artéria pulmonar possibilitando obstrução por compressão e com consequente diminuição de fluxo coronário, além de óstio coronário estreito¹ e em trajeto intramural aórtico. Assim, em achados de origem alta da artéria coronária se deve afastar imediatamente presença de isquemia miocárdica por óstio diminuído (50% do diâmetro), trajeto interarterial ou presença de outra anormalidade.

No entanto, há autores que acreditam na hipótese de isquemia miocárdica apenas pela origem alta coronariana pela diminuição do enchimento diastólico da coronária, além de poder provocar teoricamente dano miocárdico crônico com consequências na idade adulta. Fica assim a pergunta se a origem alta da artéria coronária, constitui-se anomalia benigna ou maligna.^{2,3}

Correlação Clínico-radiográfica

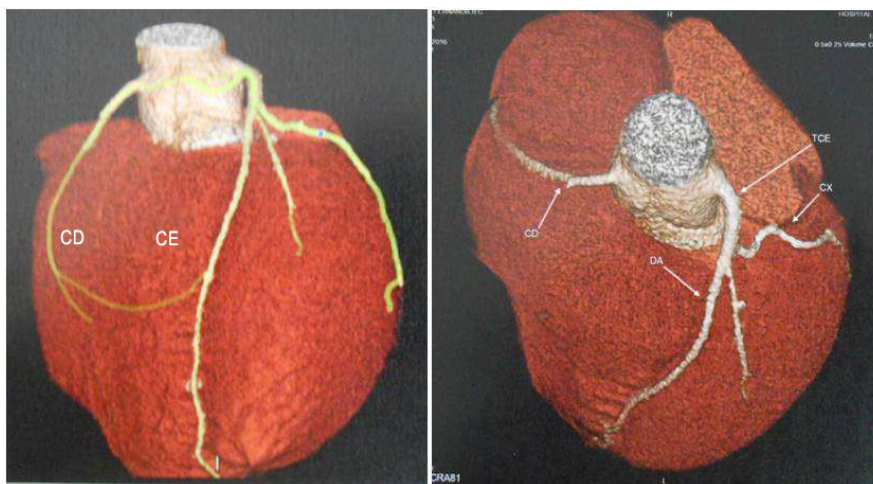


Figura 2 – Angiotomografias das artérias coronárias, em dois planos distintos, mostram origens normais e na mesma altura de ambas. CD: coronária direita; CE: coronária esquerda; Cx: circunflexa; TCE: tronco da artéria coronária esquerda; DA: descendente anterior.

Referências

1. Priemer DS, Danon S, Guzman MA: Unexpected cardiac death due to a slit-like left coronary ostium with associated high take-off of the right coronary artery in a previously healthy child. *Forensic Sci Med Pathol* 2015;11(1):124-6.
2. Rosenthal RL, Carrothers IA, Schussler JM. Benign or malignant anomaly? Very high takeoff of the left main coronary artery above the left coronary sinus. *Tex Heart Inst J* 2012;39(4):538-41.
3. Loukas M, Andall RG, Khan AZ, Patel K, Muresian H, Spicer DE, et al. The clinical anatomy of high take-off coronary arteries. *Clin Anat.* 2016; 29(3):408-19.

Síndrome de Heyde e Implante de Válvula Aórtica por Cateter

Heyde's Syndrome and Transcatheter Aortic Valve Implantation

Conrado Pedroso Balbo, Luciana Paula Seabra, Victor Gualda Galoro, Guido Caputi, José Honório Palma, Ênio Buffolo

Hospital do Coração da Associação Sanatório Sírrio, São Paulo, SP – Brasil

Introdução

A Estenose aórtica (EAO) é a patologia valvular adquirida mais frequente em países desenvolvidos, presente em 4% das pessoas com mais de 85 anos. Pacientes com EAO grave podem ter comorbidades, apresentando maior risco para eventos trombóticos e de sangramento.

A Síndrome de Heyde foi descrita em 1958 por E.C. Heyde¹ observando a relação entre a estenose da valva aórtica e sangramento gastrointestinal. Em 1992, Warkentin et al.² observaram a perda do multímero de mais alto peso molecular entre os multímeros do Fator de Von Willebrand (vWF), caracterizando a síndrome de Von Willebrand adquirida tipo 2A.^{3,4} O vWF é uma proteína multimérica, secretada pelas células endoteliais e plaquetas.⁵ Ela promove a adesão das plaquetas a locais de lesão vascular por meio das interações de glicoproteínas Ib-vWF. Na EAO ocorre uma alteração na forma do vWF, tornando tal proteína adesiva mais susceptível à clivagem proteolítica. Em consequência, o vWF é degradado especificamente pela protease ADAMTS13, prejudicando a adesão plaquetária mediada pelo vWF, gerando, assim, a falta desses grandes multímeros e causando sangramento especialmente em lesões pré-existentes como nas angiodisplasias gastrointestinais.⁶⁻⁸

O tratamento dessa síndrome pode ser conseguido com a troca cirúrgica da valva aórtica, e ainda em investigação o efeito da implantação percutânea de valva aórtica (TAVI).⁹

Relato do Caso

Paciente MNS, masculino, 81 anos procurou atendimento médico devido a quadro de cansaço, fezes escurecidas, edema de membros inferiores e piora da classe funcional (CF) para NYHA III há 1 mês.

Apresenta antecedente de hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca, EAO grave, dislipidemia, diabetes

mellitus, insuficiência renal crônica não dialítica, duas cirurgias de revascularização miocárdica, angioplastia com stent e anemia.

Ao exame físico: descorado 3+/4+, eupneico, acianótico. Pulso de 66bpm, PA: 100x60 mmHg, ritmo cardíaco regular em 2 tempos com sopro sistólico 4+/6+ em foco aórtico com irradiação para fúrcula. Ausculta pulmonar com estertores crepitantes bibasais e edema de membros inferiores 2+/4+ com perfusão periférica reduzida.

Exames laboratoriais: intensa anemia com hemoglobina de 6,4 g/dL. Inicialmente, o quadro anêmico foi relacionado ao sangramento pelo trato digestivo, devido à presença de fezes escurecidas – melena. Devido ao quadro de “cor anêmico” com IC NYHA III foi solicitada a transfusão de hemácias.

A ecocardiografia transtorácica confirmou uma dupla lesão aórtica com estenose importante, com área valvar de 0,9 cm² e gradiente máximo subestimado de 35 mmHg e médio de 22 mmHg. Fração de ejeção de 32%. Ventriculo esquerdo com diâmetro diastólico 63 mm e sistólico de 53 mm.

Colonoscopia evidenciou a presença de divertículos de sigmoide, pólipos de cólon descendente e transverso, e angiodisplasia de cólon ascendente. Assim a presença de sangramento por angiodisplasia associada à EAO sugeriu o diagnóstico de Síndrome de Heyde (Figura 1).

Devido às comorbidades do paciente, a intervenção cirúrgica convencional foi descartada devido ao alto risco. Optou-se pela TAVI, sendo implantada, com sucesso, uma válvula transcater INOVARE[®] por via transapical (Figura 2).

No 4º dia após a TAVI, o paciente apresentou episódio de enterorragia após grande esforço para evacuar, sendo necessária a transfusão sanguínea. Realizou em seguida colonoscopia e endoscopia digestiva alta, sem evidências de sangramento ativo. Após esse quadro, o paciente foi seguido no ambulatório, com retorno após 3 e 6 meses da cirurgia não apresentando mais episódios de sangramento.

Discussão

A Síndrome de Heyde foi descrita em 1958 por Edward C. Heyde como uma combinação de EAO e sangramento por angiodisplasia gastrointestinal.

A fisiopatologia do quadro se explica pela passagem do vWF pela valva estenótica, ocorrendo proteólise de multímeros pela enzima ADAMTS13, uma proteinase que age preferencialmente sob situações de alta tensão de cisalhamento.^{3-5,7,8} O vWF é secretado por células endoteliais

Correspondência: Conrado Pedroso Balbo •

Térreo Sala 2- Equipe Dr. Ênio Buffolo. Hospital do Coração da Associação Sanatório Sírrio. Rua Desembargador Eliseu Guilherme, 123, Bairro Paraíso.

CEP 04005-030. São Paulo, SP - Brasil

Email: conradobalbo@gmail.com

Artigo recebido em 16/03/16; revisado em 04/04/16; aceito em 04/04/16.

DOI: 10.5935/abc.20160193

Relato de Caso

do sangue, contribuindo para a formação de trombos plaquetários e age como mediador da adesão plaquetária no sítio de lesão vascular.⁵

A relação entre a EAO e a angiodisplasia gastrointestinal ainda não foi estabelecida. A hipótese é de que a EAO esteja relacionada a um grau de hipóxia crônica, estimulando a vasodilatação e o relaxamento da musculatura lisa progredindo para a ectasia da parede dos vasos.¹⁰ Pacientes com Síndrome de Heyde tratados com ressecções intestinais geralmente continuam a sangrar em outros sítios, enquanto a abordagem da valva cura o distúrbio da coagulação e a anemia.¹⁰

Os pacientes idosos podem apresentar muitos riscos para a substituição cirúrgica da valva ou recusar a cirurgia. Os idosos, muitas vezes, têm comorbidades que requerem o uso de anticoagulantes ou antiplaquetários, mas esses devem ser evitados, principalmente nos casos graves. Uma opção para o tratamento dos pacientes com alto risco cirúrgico é a TAVI.

Recentemente demonstrou-se que a presença de insuficiência aórtica após a TAVI pode gerar a proteólise de múltiplos ocorrendo em alguns casos a persistência da Síndrome de Heyde, estando associado a uma maior mortalidade em 1 ano.¹¹

Conclusão

É bem demonstrada, na literatura, a eliminação do risco de hemorragias gastrointestinais após a substituição da válvula aórtica calcificada e o implante da prótese valvular.³⁻⁵

Todavia, não há evidências de que essa nova abordagem pela TAVI, sem remover o bloco de cálcio, resolva a ocorrência de novos sangramentos digestivos. É necessária, em longo prazo, a observação para verificar se o implante de válvula por cateter corrige as hemorragias digestivas como acontece nos casos de substituição valvar convencional.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Balbo CP, Seabra LP, Caputi G, Palma JH, Buffolo E; Obtenção de dados, Redação do manuscrito: Balbo CP, Seabra LP, Galoro VC, Caputi G, Palma JH, Buffolo E; Análise estatística: Buffolo E.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

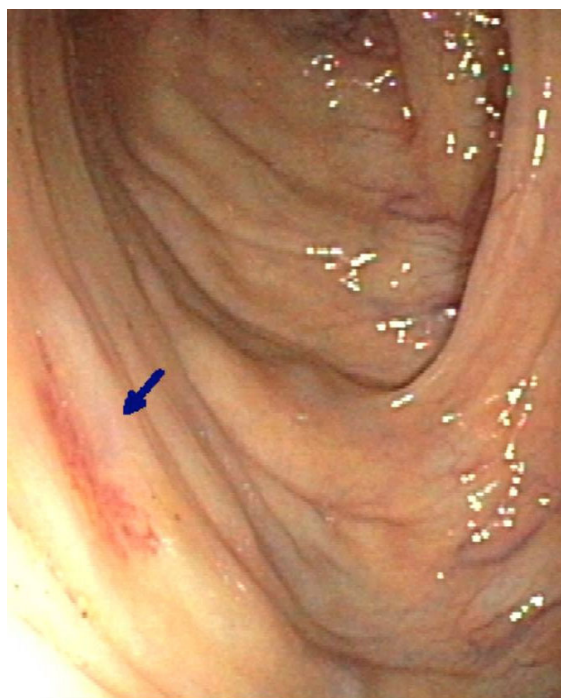


Figura 1 – Angiodisplasia de cólon.

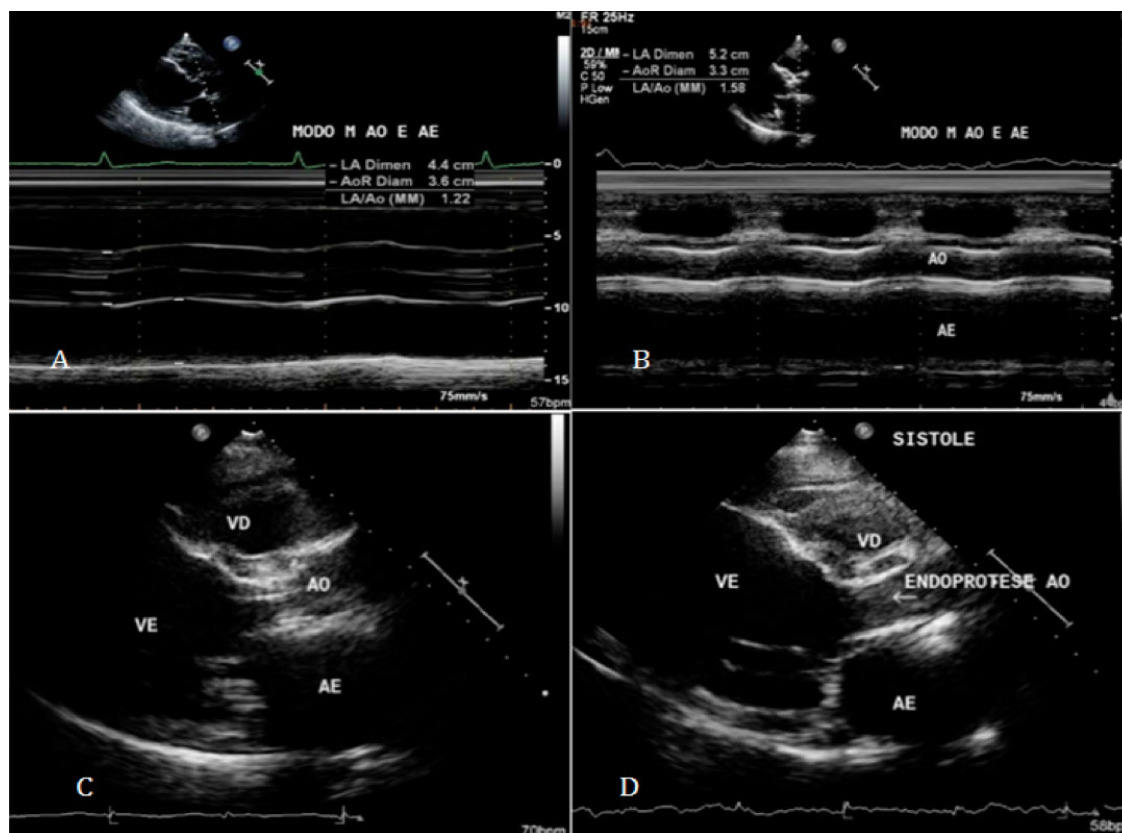


Figura 2—A) ECO pré TAVI (modo M); B) ECO pós TAVI (modo M); C) ECO pré TAVI (modo 2D); D) ECO pós TAVI (modo 2D). AO: aorta; AE: átrio esquerdo; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo.

Referências

- Heyde EC. Gastrointestinal bleeding in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 1958;259(4):196.
- Warkentin TE, Moore JC, Morgan DG. Aortic stenosis and bleeding gastrointestinal angiodysplasia: is acquired von Willebrand syndrome the link? *Lancet*. 1992;240(8810):35-7.
- Warkentin TE, Moore JC, Anand SS, Lonn EM, Morgan DG. Gastro-intestinal bleeding, angiodysplasia, cardiovascular disease, and acquired von Willebrand syndrome. *Transfus Med Rev*. 2003;17(4):272-86.
- Spangenberg T, Budde U, Schewel D, Freker C, Thielsen T, Kuck KH, et al. Treatment of acquired von Willebrand syndrome in Aortic stenosis with transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(5):692-700.
- Figuinha FC, Spina GS, Tarasoutchi F. Heyde's syndrome: case report and literature review. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(3):e42-5.
- Pate GE, Chandavimol M, Naiman SC, Webb JG. Heyde's syndrome: a review. *J Heart Valve Dis*. 2004;13(5):701-12.
- Valle FH, Junior FP, Bergoli LC, Wainstein RV, Wainstein MV. Sangramento gastrointestinal por angiodisplasia e estenose aortica: síndrome de Heyde. *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2013;21(3):288-90.
- Loscalzo J. From clinical observation to mechanism: Heyde's syndrome. *N Engl J Med*. 2012;367(20):1954-6.
- Pozzi M, Hanss M, Petrosyan A, Vedrinne C, Green L, Dementhon J, et al. Resolution of acquired von Willebrand syndrome after transcatheter aortic valve implantation through a left transcarotid approach. *Int J Cardiol*. 2014;176(3):1350-1.
- Warkentin TE, Moore JC, Morgan DG. Aortic stenosis and bleeding gastrointestinal angiodysplasia: is acquire von Willebrand's disease the link? *Lancet*. 1992;340(8810):35-7.
- Van Belle E, Rauch A, Vincent F, Robin E, Kibler M, Labrauche J, et al. Von Willebrand factor multimers during transcatheter aortic-valve replacement. *N Engl J Med*. 2016;375(4):335-44.

Pseudoaneurisma Gigante da Via de Saída do Ventrículo Esquerdo após Procedimento de Ross

Giant Left Ventricle Outflow Tract Pseudoaneurysm after Ross Procedure

Sílvia Leão, Sofia Carvalho, Hélder Ribeiro, Paulo Fontes, J. Ilídio Moreira

Centro Hospitalar de Trás-Os-Montes e Alto Douro, Hospital de Vila Real, Portugal

Mulher de 33 anos deu entrada em nosso hospital apresentando sintomas de dispneia após exercício físico, ortopneia, tosse e edema podal nos últimos seis meses. Seis anos antes, ela foi submetida ao procedimento de Ross para correção de uma válvula aórtica bicúspide.

Exame físico não apresentou problemas, exceto por um sopro sistólico de nível 3 na borda esquerda do esterno.

Um raio X do peito revelou uma opacidade na borda esquerda da silhueta cardíaca (Figura 1A). Ecocardiografia transtorácica apresentou uma estrutura sacular gigante, adjacente e conectada à via de saída do ventrículo esquerdo por meio de um istmo localizado na posição de 2 horas, compatível com um pseudoaneurisma. Esta estrutura causou compressão da via de saída do ventrículo direito (VSVD) e da artéria pulmonar, causando uma obstrução (Figura 1 B e C)

Imagens de ressonância magnética cardíaca identificaram sua origem na via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE), relacionado diretamente ao seio esquerdo e não coronário. Havia pequenos trombos no pseudoaneurisma, comprimindo a parede adjacente ao ventrículo esquerdo (Figura 1 D e E).

A paciente foi tratada cirurgicamente. A bolsa do pseudoaneurisma foi aberta por meio de um acesso transpleural e a comunicação entre a VSVE e a cavidade do pseudoaneurisma foi fechada com um tampão de teflon. A recuperação pós-operatória e o acompanhamento da paciente decorreram sem problemas.

Após 3 meses de acompanhamento, a paciente encontra-se assintomática. O pseudoaneurisma foi totalmente isolado

da circulação arterial, sem obstrução significativa da VSVD (Figura 1F).

Pseudoaneurisma da VSVE é uma complicação incomum do procedimento de Ross, mas que pode ameaçar a vida. Acompanhamento com técnicas de imagem permitem uma identificação antecipada e uma rápida intervenção.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Redação do manuscrito: Leão S; Obtenção de dados: Leão S, Carvalho S; Análise e interpretação dos dados: Leão S, Carvalho S, Ribeiro H; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Carvalho S, Ribeiro H, Fontes P, Moreira JL.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Palavras-chave

Obstrução do Fluxo Ventricular Externo / cirurgia; Procedimentos Cirúrgicos Cardíacos / complicações; Ecocardiografia.

Correspondência: Sílvia Leão •

Av. da Noruega, CEP 5000-508. Vila Real – Portugal

E-mail: silvia.carneiro.leao@gmail.com

Artigo recebido em 03/08/16; revisado em 13/09/16; aceito em 13/09/16.

DOI: 10.5935/abc.20170008

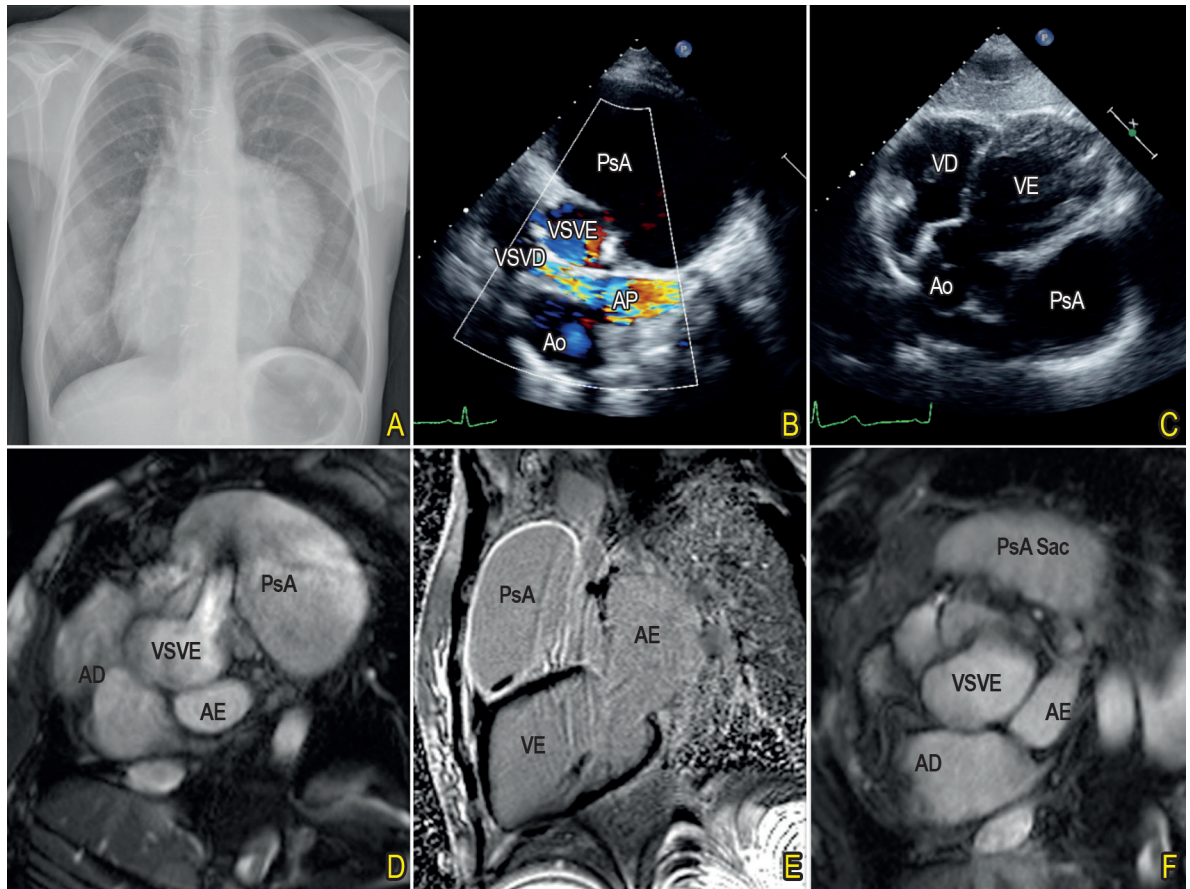


Figura 1 - A) Radiografia de tórax; B e C) Ecocardiografia transtorácica pré-operatória, eixos axiais modificados e visões subcostais; D e E) Ressonância magnética pré-operatória; F) Imagem de ressonância magnética de seguimento. Ao: aorta; AE: átrio esquerdo; VSVE: via de saída do ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo; AD: átrio direito; AP: artéria pulmonar; PsA: Pseudoaneurisma; VSVD: via de saída do ventrículo direito.

A Ponta do Iceberg: Placa Coronária Não-Calcificada e o Tecido Adiposo Epicárdico

The Tip of The Iceberg: Non-Calcified Coronary Plaque and Epicardial Adipose Tissue

Levent Cerit

Near East University-Nicosia-Cyprus

Ao Editor,

Foi com grande interesse que li o artigo “Relação entre o Escore de Cálculo e a Cintilografia Miocárdica no Diagnóstico da Doença Coronariana” de Siqueira et al.,¹ recentemente publicado nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia 2016; 107:367-74. Os investigadores relataram a possibilidade da remoção de doença arterial coronariana (DAC) extensiva quando o escore se mostra gravemente aumentado, o que justifica o uso deste método na avaliação inicial ou conjunta em pacientes assintomáticos com suspeita de DAC e na estratificação de risco coronário. A avaliação de pacientes

sintomáticos com baixo risco, apesar da evidência sugestiva, deveria ser reavaliada em futuras diretrizes.¹

O tecido adiposo epicárdico (TAE) é anatomicamente contíguo com o miocárdio e diversos estudos já o apontaram como fator que potencialmente contribui com aterosclerose coronária.² O TAE é um tipo de tecido adiposo visceral com efeitos parácrinos e endócrinos.³ O TAE funciona como fonte de energia para o miocárdio e secreta citocinas proaterogênicas.³ O aumento do TAE não está apenas associado a uma prevalência mais alta de DAC, mas é também um parâmetro do prognóstico para futuros eventos cardiovasculares, e, por fim, mortalidade cardiovascular.⁴ Hwang et al.⁵ relataram que um alto índice de volume de gordura epicárdica determinado por tomografia computadorizada apareceu como um fator de risco independente para o futuro desenvolvimento de placa coronária não-calcificada, mesmo após ajuste para fatores de risco cardiovascular tradicionais.

Com base nesses achados, a avaliação de TAE por tomografia computadorizada pode ser benéfica como parte de avaliações adicionais para futuros eventos cardiovasculares.

Palavras-chave

Tecido Adiposo / patologia; Doença Arterial Coronariana; Sinalização do Cálculo; Biomarcadores / análise; Cintilografia; Tomografia Computadorizada de Emissão.

Correspondência: Levent Cerit •

Near East University, Postal Code 07100, Nicosia – Chipre

E-mail: drcerit@hotmail.com, drcerit@yahoo.com

Artigo recebido em 28/10/2016, revisado em 19/01/2017, aceito em 19/01/2017

DOI: 10.5935/abc.20170046

Referências

1. Siqueira FP, Mesquita CT, Santos AA, Nacif MS. Relationship between calcium score and myocardial scintigraphy in the diagnosis of coronary disease. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(4):365-74.
2. Lee HY, Després JP, Koh KK. Perivascular adipose tissue in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2013;230(2):177-84.
3. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation*. 2003;108(20):2460-6.
4. Mahabadi AA, Berg MH, Lehmann N, Kälsch H, Bauer M, Kara K, et al. Association of epicardial fat with cardiovascular risk factors and incident myocardial infarction in the general population: the Heinz Nixdorf Recall Study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(13):1388-95.
5. Hwang IC, Park HE, Choi SY. Epicardial adipose tissue contributes to the development of non-calcified coronary plaque: a 5-year computed tomography follow-up study. *J Atheroscler Thromb*. 2016 Aug 9. [Epub ahead of print].

Carta-resposta

Gostaríamos de agradecer o interesse e os comentários relacionados ao nosso recente artigo.¹ Acreditamos que o grande embasamento científico referente à quantificação do cálcio coronariano demonstra claramente a importância desse método na estratificação de pacientes assintomáticos e com risco cardiovascular de baixo a intermediário.²⁻⁷

As recentes publicações relacionadas ao escore de cálcio (EC) continuam apontando para as falhas de classificação dos escores clínicos e reforçam sua capacidade de distinção dos diferentes grupos de risco de eventos cardiovasculares. O papel de reclassificação dos escores clínicos, quando implementado o EC, é um alerta para a sua aplicabilidade clínica.²⁻⁷ Estudos populacionais com longos períodos de acompanhamento²⁻⁷ demonstraram que o uso do EC é uma das melhores ferramentas para se determinar o risco cardiovascular, mesmo quando comparado a outros marcadores.⁷

A potencial utilização do EC não fica somente na avaliação de risco cardiovascular, pois já se mostrou uma ferramenta útil na prevenção primária e no tratamento adequado das formas sub-clínicas da doença arterial coronariana.⁸⁻¹⁵ A presença de um EC zero é um indicativo de risco muito baixo, muitas vezes isentando o paciente de tratamento precoce com estatinas de forma preventiva.⁸⁻¹¹ Enquanto por outro lado, na

presença de EC diferente de zero, e principalmente > 100 Agatston, a introdução terapêutica pode ser indicada, mesmo nos pacientes que não se enquadram na indicação das atuais diretrizes para o uso de estatinas e de outras medicações, como os anti-hipertensivos.¹⁰⁻¹⁵

Importantes mudanças nas diretrizes já podem ser notadas, posicionando o EC na classe de recomendação I para algumas de suas indicações.¹⁶ Entretanto, ainda existem recomendações divergentes,¹⁷⁻²⁰ assim como nas orientações sobre o início da terapia para redução do risco cardiovascular que ainda não incluem os dados da calcificação coronariana, mesmo com dados robustos sustentando esse posicionamento.²¹⁻²²

Por isso, acreditamos que nos próximos anos o método deverá assumir crescente importância nas diretrizes clínicas auxiliando no acompanhamento mais adequado dos pacientes de risco baixo e intermediário.

Atenciosamente,

Fabio Paiva Rossini Siqueira,

Claudio Tinoco Mesquita,

Alair Augusto Sarmet M. Damas dos Santos,

Marcelo Souto Nacif

Referências

1. Siqueira FP, Mesquita CT, Santos AA, Nacif MS. Relationship between calcium score and myocardial scintigraphy in the diagnosis of coronary disease. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(4):365-74.
2. Valenti V, Ó Harteigh B, Heo R, Cho I, Schulman-Marcus J, Gransar H, et al. A 15-year warranty period for asymptomatic individuals without coronary artery calcium: a prospective follow-up of 9,715 individuals. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015;8(8):900-9.
3. Shaw LJ, Giambrone AE, Blaha MJ, Knapper JT, Berman DS, Bellam N, et al. Long-term prognosis after coronary artery calcification testing in asymptomatic patients: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2015;163(1):14-21.
4. McClelland RL, Jorgensen NW, Budoff M, Blaha MJ, Post WS, Kronmal RA, et al. 10-year coronary heart disease risk prediction using coronary artery calcium and traditional risk factors: derivation in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) with validation in the HNR (Heinz Nixdorf Recall) Study and the DHS (Dallas Heart Study). *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(15):1643-53.
5. Blaha MJ, Cainzos-Achirica M, Greenland P, McEvoy JW, Blankstein R, Budoff MJ, et al. Role of coronary artery calcium score of zero and other negative risk markers for cardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation.* 2016;133(9):849-58.
6. Diederichsen AC, Mahabadi AA, Gerke O, Lehmann N, Sand NP, Moebus S, et al. Increased discordance between HeartScore and coronary artery calcification score after introduction of the new ESC prevention guidelines. *Atherosclerosis.* 2015;239(1):143-9.
7. Joshi PH, Patel B, Blaha MJ, Berry JD, Blankstein R, Budoff MJ, et al. Coronary artery calcium predicts cardiovascular events in participants with a low lifetime risk of cardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis.* 2016;246:367-73.
8. Pursnani A, Massaro JM, D'Agostino RB, O'Donnell CJ, Hoffmann U. Guideline-based statin eligibility, coronary artery calcification, and cardiovascular events. *JAMA.* 2015;314(2):134-41.
9. Nasir K, Bittencourt MS, Blaha MJ, Blankstein R, Agatston AS, Rivera JJ, et al. Implications of coronary artery calcium testing among statin candidates according to American College of Cardiology/American Heart Association Cholesterol Management Guidelines: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(15):1657-68.
10. Isma'eel H, Min D, Al-Shaar L, Hachamovitch R, Halliburton S, Gentry J, et al. Assessing Level of Agreement for Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Categorization Between Coronary Artery Calcium Score and the American College of Cardiology/American Heart Association Cardiovascular Prevention Guidelines and the Potential Impa. *Am J Cardiol.* 2016;118(10):1480-5.
11. Waheed S, Pollack S, Roth M, Reichel N, Guerri A, Cao JJ. Collective impact of conventional cardiovascular risk factors and coronary calcium score on clinical outcomes with or without statin therapy: The St Francis Heart Study. *Atherosclerosis.* 2016;255:193-9.
12. Martin SS, Blaha MJ, Blankstein R, Agatston A, Rivera JJ, Virani SS, et al. Dyslipidemia, coronary artery calcium, and incident atherosclerotic cardiovascular disease: implications for statin therapy from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation.* 2014;129(1):77-86.
13. McEvoy JW, Martin SS, Dardari ZA, Miedema MD, Sandfort V, Yeboah J, et al. Coronary artery calcium to guide a personalized risk-based approach to initiation and intensification of antihypertensive therapy. *Circulation.* 2017;135(2):153-65.

Carta ao Editor

14. Miedema MD, Duprez DA, Misialek JR, Blaha MJ, Nasir K, Silverman MG, et al. Use of coronary artery calcium testing to guide aspirin utilization for primary prevention: estimates from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014;7(3):453-60.
15. Darabian S, Luo Y, Homat A, Khosraviani K, Wong N, Zeb I, et al. CAC score as a possible criterion for administration of angiotensin converting enzyme inhibitors and/or angiotensin receptor blockers: the MultiEthnic Study of Atherosclerosis. *Coron Artery Dis*. 2015;26(8):678-85.
16. Sara L, Szarf G, Tachibana A, Shiozaki AA, Villa AV, de Oliveira AC, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia; Colégio Brasileiro de Radiologia. [II Guidelines on Cardiovascular Magnetic Resonance and Computed Tomography of the Brazilian Society of Cardiology and the Brazilian College of Radiology]. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(6 Suppl 3):1-86.
17. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81.
18. Mahabadi AA, Möhlenkamp S, Lehmann N, Kalsch H, Dykun I, Pundt N, et al; Heinz Nixdorf Recall Study Investigators. CAC score improves coronary and CV risk assessment above statin indication by ESC and AHA/ACC Primary Prevention Guidelines. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(2):143-53.
19. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB Sr, Gibbons R, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2935-59. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):3026.
20. Wolk MJ, Bailey SR, Doherty JU, Douglas PS, Hendel RC, Kramer CM, et al; American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force. ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 multi-modality appropriate use criteria for the detection and risk assessment of stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(4):380-406.
21. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2889-934. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(24):2812; *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):3024-5.
22. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999-3058.

Calendário

VIII Congresso Piauiense de Cardiologia

27 a 29 de abril de 2017

Teresina (PI)

<http://sociedades.cardiol.br/pi/>

34º Congresso de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro – SOCERJ

3 a 5 de maio de 2017

Rio de Janeiro (RJ)

<http://socerj.org.br/>

29º Congresso de Cardiologia do Estado da Bahia

10 a 13 de maio de 2017

Salvador (BA)

<http://sociedades.cardiol.br/ba/>

XXXVII Congresso Norte Nordeste de Cardiologia

12º Congresso Alagoano de Cardiologia

8 a 10 de junho 2017

Maceió (AL)

<http://sociedades.cardiol.br/nn/>

XXXVIII Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo – SOCESP

15 a 17 de junho de 2017

São Paulo (SP)

<http://socesp2017.com.br/>

XXII Congresso Paraibano de Cardiologia

30 de junho a 1 de julho de 2017

Campina Grande (PB)

<http://sociedades.cardiol.br/pb/>

XLIV Congresso Paranaense de Cardiologia

28 e 29 de julho de 2017

Curitiba (PR)

<http://congresso.prcardio.org/>

XXIX Congresso da Sociedade Brasileira de Cardiologia do Espírito Santo

17 a 19 de agosto de 2017

Domingos Martins (ES)

<http://sociedades.cardiol.br/es/>

Cardio Pernambuco - 26º Congresso Pernambucano de Cardiologia

Simpósio de Cardiopediatria Fernanda Wanderley I Congresso Acadêmico de Cardiologia

17 a 19 de agosto de 2017

Porto de Galinhas (PE)

<http://sociedades.cardiol.br/pe/2010/>

ESC Congress

26 a 30 de agosto de 2017

Barcelona (Espanha)

<https://www.escardio.org/Congresses-&-Events/ESC-Congress>

4th World Summit on Echocardiography

7º Congresso Brasileiro de Imagem Cardiovascular

5 a 7 de outubro de 2017

Rio de Janeiro (RJ)

<http://departamentos.cardiol.br/dic/>

XIII Congresso Sergipano de Cardiologia

19 a 21 de outubro de 2017

Aracaju (SE)

<http://sociedades.cardiol.br/sbc-se/>

72º Congresso Brasileiro de Cardiologia

3 a 5 de novembro de 2017

São Paulo (SP)

<http://www.cardiol.br/>

AHA Scientific Sessions

11 a 15 de novembro de 2017

Anaheim (USA)

http://professional.heart.org/professional/EducationMeetings/MeetingsLiveCME/ScientificSessions/UCM_316900_Scientific-Sessions.jsp

Vol. 108, Nº 4, Maio 2017

Aterosclerose/Endotélio/Vascular

Fatores Associados com Progressão da Doença Arterial Coronariana Avaliada por Angiografia Coronariana por Tomografia Computadorizada Seriada

Gabriel Cordeiro Camargo, Tamara Rothstein, Maria Eduarda Derenne, Leticia Sabioni, João A. C. Lima, Ronaldo de Souza Leão Lima, Ilan Gottlieb

Ecocardiografia - Adultos

Valor Prognóstico da Reserva de Fluxo Coronariano Obtida Durante o Ecocardiograma sob Estresse com Dobutamina e sua Correlação com a Frequência Cardíaca Alvo

José Sebastião de Abreu, Eduardo Arrais Rocha, Isadora Sucupira Machado, Isabelle O. Parahyba, Thais Brito Rocha, Fernando José Villar Nogueira Paes, Tereza Cristina Pinheiro Diogenes, Marília Esther Benevides de Abreu, Ana Gardenia Liberato Ponte Farias, Marcia Maria Carneiro, José Nogueira Paes Junior

Isquemia/Infarto do Miocárdio

Efeito da Lactação sobre a Vulnerabilidade do Miocárdio ao Insulto Isquêmico em Ratas

Sahar Askari, Alireza Imani, Hamidreza Sadeghipour, Mahdieh Faghihi, Zohreh Edalatyzadeh, Samira Choopani, Nasser Karimi, Sulail Fatima

Hipertensão Arterial

Avaliação da Espessura Médio-Intimal Carotídea como um Marcador Vascular Precoce em Crianças Hipertensas

Liz Andréa Villela Baroncini, Lucimary de Castro Sylvestre, Camila Varotto Baroncini, Roberto Pecoits Filho